CĂTĂLINA ELENA LUPUȘORU

FARMACOLOGIE

*

MOLDOVA
Iaşi — 1994

Scanned with OKEN Scanner

CĂTĂLINA ELENA LUPUŞORU

FARMACOLOGIE

cu o prefaţă de ***Prof.Dr. SAVA DUMITRESCU***
Membru titular al Academiei de Ştiinţe Medicale

*

Scanned with OKEN Scanner

Profesorului meu, Dr. **Sava Dumitrescu**, *cu modestele mele mulţumiri pentru încrederea acordată în activitatea didactică şi de cercetare, în speranţa de a-i continua drumul cu demnitate.*

Scanned with OKEN Scanner

Mulţumiri prietenilor mei, studenţi în medicină: Călin-Comănescu Liliana, Cerbu Mihaela, Ghiciuc Cristina, Ghiciuc Camelia, Tumurug Eduard, Burculeţ Iulian, pentru culegerea şi prelucrarea pe calculator a materialului şi sprijinul moral în scrierea acestei cărţi.

Mulţumesc, de asemenea, studenţilor Strat Sorin, Bădilescu Laura, Asănache Doina, Negel Simona, Matei Toder, Mareş Cecilia, Barbu Nicoleta, Catrinari Doina, Drăgoi George, pentru ajutorul acordat.

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

(volumele I, II şi III)

VOLUMUL I:

Prefaţă XIII
Prof.dr. Sava Dumitrescu

Scurt istoric al concepţiilor şi teoriilor ce au dus la constituirea farmacologiei ca ştiinţă şi la dezvoltarea ei actuală XVII
Prof.dr. Sava Dumitrescu

A. FARMACOLOGIE GENERALĂ 1

1. FARMACODINAMIE 1
Mecanisme de acţiune ale medicamentelor 1
Relaţia structură-efect 28
Relaţia doză-efect 33
Sinergismul şi antagonismul medicamentelor 38
Împrăştierea rezultatelor 41

2. FARMACOCINETICA 43
Transportul medicamentelor 43
Resorbţia 46
Distribuţia 51
Concentraţia tisulară şi ritmul de administrare 53
Biodiponibilitatea 54
Metabolizarea medicamentelor 54
Eliminarea (excreţia) medicamentelor 71
Timpul de înjumătăţire sau hemicrezie 73
Cumularea 74

B. FARMACOLOGIE SPECIALĂ 75

FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV 75
Noţiuni introductive 75

Scanned with OKEN Scanner

Clasificarea agenţilor farmacologici cu acţiune asupra Sistemului Nervos Vegetativ (SNV) 77
Substanţe ce influenţează componenta parasimpatică a SNV 83
I. Parasimpaticomimeticele 91
II. Parasimpaticoliticele 100
III. Substanţe ce acţionează la nivelul ganglionilor vegetativi 109
Substanţe care influenţează componenta simpatică a SNV 116
I. Simpaticomimeticele 129
II. Simpaticoliticele 143

SUBSTANŢE CU ACŢIUNE PE MUSCULATURA NETEDĂ 168
I. Stimulante ale contrcţiei musculaturii netede 171
II. Relaxante sau inhibitoare ale contracţiei musculaturii netede 184

AUTACOIZII 205
I. Amine biologic active 207
II. Polipeptide endogene 226
III. Lipide bilogic active şi peptidolipide 234

TRATAMENTUL CEFALEEI 244
Tratamentul cefaleei comune 247
Tratamentul migrenei 249
Tratamentul cefaleei-sindrom 251

TRATAMENTUL ASTMULUI BRONŞIC 253

FARMACOLOGIA APARATULUI CARDIO-VASCULAR 262
Tonice cardiace 262
Alte medicamente inotrop pozitive utilizate în insuficienţa cardiacă 277
Antiaritmice 279
Farmacologia tulburărilor de metabolism lipidic si a aterosclerozei 311

Scanned with OKEN Scanner

Antianginoase 326
Tratamentul hipertensiunii arteriale 347
Tratamentul infarctului de miocard 352
Tratamentul insuficienţei cardiace cronice 358
Tratamentul medicamentos al afecţiunilor venoase si al tulburărilor de microcirculaţie 361

VOLUMUL II:

MEDICAŢIA SÂNGELUI 368
Antianemice 368
Influenţarea farmacologică a tulburărilor hemostazei 380
Substituenţii de plasmă 411

DIURETICE ŞI ANTIDIURETICE 415
Diuretice 417
Antidiuretice 431

FARMACOLOGIA ELECTROLIŢILOR 433

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL NEFROLITIAZELOR 442

FARMACOLOGIA APARATULUI DIGESTIV 444
Medicamente utilizate în boala peptică acidă 444
Medicamente stimulatoare ale motilităţii gastro-intestinale 458
Medicamente antiemetice 460
Substituenţi ai enzimelor digestive 463
Purgative 465
Medicamente antidiareice 471
Coleretice şi colagoge. Tratamentul medicamentos al litiazei biliare 473
Lipotrope şi hepatoprotectoare. Amoniofixatoare 477
Medicamente utilizate în tratamentul bolilor inflamatorii cronice 481

FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL 483

Scanned with OKEN Scanner

Introducere.....483
Miorelaxantele.....490
Medicaţia sistemului extrapiramidal.....501

ANESTEZICE LOCALE.....511

MEDICAMENTE ANALGETICE, ANTIPIRETICE ŞI ANTIINFLAMATOARE.....525

MEDICAŢIA GUTEI.....548

ANALGETICE OPIOIDE (analgetice narcotice).....552

ANTITUSIVE ŞI EXPECTORANTE.....563

SEDATIVE-HIPNOTICE.....567

MEDICAŢIA STĂRILOR DE AGITAŢIE.....593

ANTICONVULSIVANTE.....596

ANESTEZICE GENERALE.....618

MEDICAŢIA PREANESTEZICĂ.....637

FARMACOLOGIA BOLILOR PSIHICE.....637

MODIFICATORI AI STĂRII PSIHICE CONSUMAŢI ÎN SCOPURI NEMEDICALE (euforizante şi psihotomimetice)...671

VOLUMUL III:
FARMACOLOGIA HORMONILOR ŞI A SISTEMULUI ENDOCRIN.....686
Hormonii hipotalamici şi hipofizari.....687
Influenţarea farmacologică a funcţiei tiroidiene.....705
Influenţarea farmacologică a homeostaziei fosfo-calcice.....712

Scanned with OKEN Scanner

Hormonii pancreatici şi antidiabeticele orale 724
Hormonii glandei corticosuprarenale, analogi şi antagonişti 739
Hormonii sexuali, analogi şi antagonişti 754
Contracepţia hormonală 773

ANTIBIOTICE ŞI CHIMIOTERAPICE 778
Caracteristici de farmacocinetică ale chimioterapicelor 778
Caracteristici farmacodinamice ale antibioticelor şi ale altor chimioterapice 782
Antiseptice şi dezinfectante 789
Antisepticele urinare şi alte chimioterapice utilizate în tratamentul infecţiilor urinare 800
Sulfonamidele şi Trimetoprimul 808
Antibiotice beta-lactamice 817
I. Penicilinele 817
II. Cefalosporinele 824
III. Alte medicamente beta-lactamice 829
Cloramfenicolul 831
Tetraciclinele 836
Aminoglicozidele 843
Antibiotice polipeptidice 853
Medicamente utilizate în terapia tuberculozei 856
Medicamente utilizate în terapia leprei 869
Macrolidele 872
Lincosamine 876
Chinolonele 877
Agenţi terapeutici antifungici 880
Antiviralele 899
Tratamentul bolilor provocate de protozoare 907
Medicaţia antihelmintică 924
Chimioterapia antitumorală 956

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 975

INDEX 981

Scanned with OKEN Scanner

PREFAŢĂ

Motto:
"Scopul este cuprins în mijloace, aşa cum copacul este cuprins în sămânţă."
Mahatma Ghandi

Scrierea unui manual de farmacologie este deosebit de grea şi numai excepţional, în occident, se mai întâmplă ca o asemenea lucrare să fie realizată de un singur autor.

Farmacologia este o ştiinţă în plină expansiune, ca marea majoritate a ştiinţelor în epoca noastră, dar în cadrul stiinţelor vieţii ea are o poziţie aparte, prin relaţia cu una dintre marile industrii ale lumii, industria de produse farmaceutice. Sumele investite de această industrie în cercetarea farmacologică depăşesc cu mult disponibilul cercetării în alte ramuri ale medicinei şi biologiei; cu evidente efecte pozitive asupra ritmului de dezvoltare al farmacologiei, sub aspectele ei teoretice şi practice, dar şi cu unele efecte negative, ca promovarea pe piaţă a unui important număr de preparate justificate mai mult comercial decât medical şi existenţa unei abundente şi insistente publicităţi, care influenţează atât corpul medical, cât şi publicul şi face ca unele medicamente să fie prescrise mai mult în raport cu intensitatea publicităţii decât cu serviciile reale aduse bolnavilor.

Scrierea unui manual de farmacologie cere din partea autorului cunoştinţe foarte întinse, o mare putere de muncă pentru a putea asimila avalanşa de date noi şi mult spirit critic, pentru a discerne, din uriaşul material bibliografic, ce este literatură de promovare, deseori abil strecurată, şi ce este adevăr ştiinţific bine demonstrat, iar din acesta, ce este important pentru viitorii cititori. Calitatea acestei selecţii are şi alte implicaţii. Sub aspect etic, de exemplu, se impune ca bolnavul să primească cea mai bună terapie cunoscută şi, în mod firesc, în manual vor trebui să figureze cele mai bune medicamente existente, care, în unele cazuri sunt şi

Scanned with OKEN Scanner

singurele eficiente. Dar costul multora dintre acestea le fac inaccesibile unei mari părţi, deseori celei mai mari părţi a populaţiei şi tot etica ne cere, imperios, să facem tot ce ne stă în putinţă pentru a trata şi pe cei mulţi şi defavorizaţi din punct de vedere material. De la început deci, orice medic va trebui să cunoască şi medicaţia ceva mai veche, eficientă totuşi în destul de multe cazuri, dar cu mult mai puţin costisitoare.

Ca tot ce atinge medicina, scrierea unui manual de farmacologie nu are numai implicaţii medicale, ci şi implicaţii economice şi sociale. Iar în situaţia economică actuală autorului i se cere să rezolve şi dilema descrierii cât mai complete şi clare a unui mare număr de medicamente într-un spaţiu tipografic cât mai redus, pentru ca preţul să nu facă lucrarea inaccesibilă studenţilor şi medicilor tineri.

O altă problemă luată în considerare la elaborarea acestui manual a fost nivelul pregătirii farmacologice pe care este de dorit să-l aibă viitorii medici pregătiţi în facultăţile din România. Pentru a deveni un bun specialist, un student nu se poate mărgini la citirea notelor luate la curs şi nici numai la citirea cursurilor tipărite de instituţiile noastre universitare. Înainte de 1989, aceste cursuri trebuiau să se limiteze la echivalentul a 6 pagini dactilografiate pentru ora de curs. Exportul de hârtie netipărită avea prioritate faţă de pregătirea specialiştilor. După revoluţie, limitarea tipăririi cursurilor a avut, între altele, cauze economice: creşterea costului hârtiei. Când discutam cât trebuie să înveţe un student, dacă ceea ce i se predă este prea mult sau prea puţin, este foarte util să folosim experienţa sutelor de universităţi occidentale şi să ne orientăm, între altele şi după manualele ce le folosesc studenţii de acolo. Nu putem visa la o integrare europeană fără o prealabilă ridicare a viitoarelor noastre cadre cu pregătire superioară la nivelul celor vest-europene. Buna pregătire a cadrelor este o prioritate naţională, iar pentru traducerea ei în fapt trebuie ca studenţii noştri să dispună de manuale similare celor folosite de studenţii ţărilor avansate.

Manualul de faţă corespunde tuturor deziderateloor expuse mai sus. Volumul cunoştinţelor, ordonarea materialului în cadrul fiecărui capitol sunt asemănătoare celor adoptate de cele mai bune manuale aflate în prezent pe piaţa internaţională a cărţii medicale,

Scanned with OKEN Scanner

ţinându-se totodată seama de medicaţia ce este mai accesibilă bolnavilor din ţara noastră.

O altă calitate importantă a manualului este că nu apelează numai la memoria cititorului, o deficienţă frecvent întâlnită în învăţământul nostru medical, ci acordă multă atenţie mecanismului de acţiune a medicamentelor, ajutând pe student să înţeleagă farmacologia. Cartea de învăţătură nu trebuie să fie numai o bază de date, ci şi instrument pentru dezvoltarea raţionamentului. Ca baze de date, computerele ne oferă servicii excelente, dar ele nu pot înlocui pe medicul care gândeşte.

Manualele de farmacologie scrise de distinşii profesori de la Universităţile de Medicină şi Farmacie din Bucureşti şi din Cluj fiind de mult epuizate, lucrarea de faţă vine la timp, nu numai pentru a umple un gol puternic resimţit de studenţi şi de medici, ci şi pentru a da posibilitatea publicului medical românesc să ia cunoştinţă de progresele înregistrate de farmacologie în anii ce s-au scurs de la apariţia ultimelor farmacologii româneşti până în prezent.

Sunt convins că această carte are să placă şi fiindcă de la primele rânduri se simte aportul personal al autoarei. Nu este o carte realizată prin simpla însăilare a unor fragmente din alte cărţi asezonate cu câteva fragmente luate din reviste medicale recente pentru "actualizare", ci un text în care bogatul material documentar folosit a fost filtrat de o personalitate cu simţ critic şi talent didactic. Este rodul unor ani de muncă încordată a unui spirit dotat cu o vie curiozitate ştiinţifică şi cu o excepţională putere de muncă.

Doamna Elena Cătălina Lupuşoru a studiat medicina la Iaşi, absolvind Facultatea de Medicină în anul 1979. Între anii 1982-1990, a lucrat în cercetare la Filiala Iaşi a Institutului "Cantacuzino". De asemenea, în această perioadă a lucrat în cadrul contractelor de cercetare ale Disciplinei de Farmacologie din UMF-Iaşi. În 1990, a ocupat prin concurs, postul de şef de lucrări la Disciplina de Farmacologie a UMF-Iaşi. A participat, cu lucrări de imunofarmacologie, la congrese şi conferinţe internaţionale ce au avut loc în străinătate sau în ţară. Cursurile pe care le ţine sunt foarte frecventate, cu toate că frecvenţa la cursuri nu mai este obligatorie, şi sunt un model de ţinută ştiinţifică şi etică. Se simte în ele sentimentul de responsabilitate pe care consideră că trebuie să îl

Scanned with OKEN Scanner

aibă faţă de viitorii bolnavi, ce vor avea nevoie de îngrijirile viitorilor medici, studenţii cu care lucrează astăzi. În puţini ani, muncind fără preget, şi-a adus cursul la un nivel ce i-a putut servi ca bază pentru elaborarea frumosului manual ce îl prezintă astăzi lumii medicale.

Nu pot să închei această prefaţă fără să amintesc modul neobişnuit în care s-a făcut o parte din editarea acestui manual. Aflând că "doamna lor" ar dori să publice un manual de farmacologie şi că este în căutarea mijloacelor de a-l publica la un preţ cât mai accesibil studenţilor, unii dintre foştii studenţi şi studente ale doamnei dr. Elena Cătălina Lupuşoru s-au oferit spontan să lucreze voluntar, în timpul liber, la editarea lucrării. Au dactilografiat şi corectat variante iniţiale ale textului, au experimentat diverse variante de machetare, renunţând la orele lor libere de peste săptămână, lucrând toată ziua, la sfârşit de săptămână şi în vacanţe, mobilizându-şi prietenii şi cunoscuţii ce posedau aparatură adecvată editării de texte etc. şi reuşind în final, prin munca depusă, să reducă costul lucrării. Acest act de generozitate colectivă, această capacitate de a se entuziasma, dorinţa de a participa la un act de creaţie intelectuală, dorinţa de a-şi ajuta colegii să dispună de instrumente de studiu mai bune decât au avut ei, ne spun mult, atât despre imaginea autoarei în ochii studenţilor ei, cât şi despre calitatea acestor studenţi.

Îşi va atinge această carte scopul? Judecând după maxima lui Ghandi, va trebui să-l atingă. Iar dacă încerc să evaluez valoarea grupului de studenţi, mă simt îndreptăţit să cred mai departe în viitorul ţării mele.

Iaşi, martie 1994

Prof. Dr. SAVA DUMITRESCU

Scanned with OKEN Scanner

SCURT ISTORIC AL CONCEPŢIILOR ŞI TEORIILOR CE AU DUS LA CONSTITUIREA FARMACOLOGIEI CA ŞTIINŢĂ ŞI LA DEZVOLTAREA EI ACTUALĂ

Istoria farmacologiei este un subiect prea vast pentru a putea fi expus în cadrul lucrării de faţă. Cei atraşi de această latură a istoriei culturii pot consulta cu folos istoria cercetării medicamentului scrisă de Prof. Issekutz (20), părţile privitoare la istoricul problemelor din volumele marelui tratat de farmacologie experimentală, a cărui editare a fost iniţiată de A.Heffter în 1923 şi continuă şi în prezent (19), precum şi numeroase alte lucrări de istorie a farmacologiei, medicinei, reviste de istorie a medicinei etc. Ceea ce vom încerca să prezentăm aici nu este un istoric a descoperirii medicamentului sau a metodelor de cercetare folosite în farmacologie, ci o scurtă privire asupra evoluţiei concepţiilor celor profesional interesaţi de medicament, pe de o parte, şi câteva date asupra evoluţiei concepţiilor societăţii privitoare la medicamente, pe de altă parte.

Cunoaşterea istoriei ştiinţei, a felului în care s-au făcut descoperirile, istoria interpretării observaţiilor, ca şi cea a concepţiilor, este importantă nu numai pentru cei doritori să-şi alcătuiască o cultură ştiinţifică, ci şi pentru oricine doreşte să-şi dezvolte capacitatea de a raţiona. Istoria ştiinţei oferă un uriaş număr de exemple de gândire bine condusă, capabilă să pătrundă adânc în tainele naturii, ajutându-se uneori numai cu un echipament de cercetare foarte redus, sau chiar fără nici o aparatură. A raţiona bine în biologie şi domeniile înrudite este deseori mai greu decât în alte ştiinţe. Din cauza marii complexităţi ce caracterizează structurile şi fenomenele lumii vii, aproape întotdeauna o parte din parametrii problemelor cercetate sunt parţial sau complet necunoscuţi. In consecinţă, aceste probleme vor admite mai multe soluţii, dintre care una singură însă se va apropia mai mult şi-n cazurile fericite se va suprapune, soluţiei alese de natură. Rezolvarea acestui gen de probleme cere o gândire subtilă şi un aparat logic mult mai avansat decât cel utilizat curent. In acest sens trebuie înţeleasă afirmaţia lui I.P.Pavlov, că cel ce gândeşte logic dovedeşte numai că nu este nebun,

Scanned with OKEN Scanner

dar nu şi că are dreptate. Cunoaşterea evoluţiei concepţiilor în disciplinele studiate în universitate oferă orizont profesional şi ajută formarea unei concepţii personale în profesiune, a unui mod propriu de a gândi, achiziţii mult mai importante pentru un intelectual în devenire decât simpla achiziţie de date. Plecând de la astfel de considerente, acest capitol a fost scris cu convingerea că niciodată o elementară cunoaştere a istoriei nu a fost un lux inutil.

Se admite că găsirea mijloacelor pentru a-şi uşura suferinţa provocară de boli, traumatisme etc. a fost una dintre primele preocupări ale speciei umane. Primele cunoştinţe asupra acţiunilor farmacologice (inclusiv aspectele toxice) au fost probabil dobândite întâmplător, prin observarea efectelor apărute după ingerarea diferitelor părţi ale plantelor sau animalelor cu care omul primitiv încerca să-şi îmbogăţească regimul alimentar curent, pentru a-şi lărgi baza de procurare a hranei, poate şi nevoia de varietate. Dar în urma acumulării datelor ce arată că unele animale, când sunt bolnave, caută şi ingeră plante ce ameliorează sau vindecă boala respectivă, de exemplu specii de maimuţe ce consumă plante cu efect vermifug, se poate pune şi probleme existeţei unei farmacologii preumane.

Transmise oral, observaţiile primitive au reprezentat o primă posibilitate de acumulare a unor cunoştinţe de fitoterapie, ce se efectua cu produse brute, formă de terapie care, în regiuni sărace şi înapoiate, reprezintă şi astăzi principala formă de terapie. Populaţiile primitive au identificat toate sursele naturale de cafeină şi le-au folosit pentru efectele lor stimulatoare, au cunoscut plantele cu efecte euforizante şi halucinogene, au descoperit posibilitatea de a obţine prin fermentare băuturi alcoolice, pe care le-au folosit pentru efectele lor euforizante, anxiolitice şi analgetice, au identificat şi folosit numeroase plante din care, în epoca modernă, s-au izolat şi au fost folosiţi apoi în formă pură, numeroşi alcaloizi, glicozizi ş.a.m.d.

Primele civilizaţii au căutat să sistematizeze şi să fixeze în scris cunoştinţele dobândite asupra remediilor. In China, cu 2700 ani înainte de Christos, Shen Lung a alcătuit o culegere cuprinzând remedii, modul lor de identificare şi de preparare.

Datorită unei tăbliţe de argilă scrisă cu 2100 ani înainte de Christos, descoperită la Nippur, în Mesopotamia, ştim că Sumerienii ştiau să prepare unguente cu uleiuri vegetale, decocturi şi că foloseau şi

Scanned with OKEN Scanner

droguri animale şi minerale. In Egiptul antic a existat o vie preocupare pentru medicament. Egiptenii au folosit cunoştinţe preluate mai ales de la civilizaţiile Orientului mijlociu, la care au adăugat propriile lor contribuţii. Utilizau numeroase forme farmaceutice ca maceratele, decocturile, colirurile, cataplasmele, unguentele, pilulele, supozitoarele. Cunoşteau opiul şi utilizau uleiul de ricin ca purgativ. In papirusurile ce au ajuns până la noi s-au găsit descrieri exacte pentru prepararea, modul de adminstrare şi dozele remediilor folosite. Frecvent asociau mai multe remedii. In papirusul Smith (1700 înainte de Christos) şi papirusul Ebers (1550 înainte de Christos) se indică tratamentul cu ficat în anemie. Tot cu ficat, organ bogat în vitamina A, tratau hemeralopia.

In ciuda progreselor înregistrate de civilizaţiile antice ale Orientului apropiat, Egiptului ş.a., concepţia primitivă, că bolile se datoresc unor cauze supranaturale şi că tratamentul şi vindecarea lor nu pot fi gândite fără a apela la ajutorul zeităţilor şi spiritelor binefăcătoare, respectiv îndepărtarea sau anihilarea celor rău voitoare, a persistat şi a continuat să persiste până în ziua de azi, nu numai în regiunile subdezvoltate ale lumii, ci în diferite forme şi la o parte importantă a populaţiei ţărilor avansate.

De la aplicarea pe corpul bolnavului de excremente şi alte substanţe respingătoare prin natura , aspectul sau mirosul lor, practicată în civilizaţiile Mesopotamiei antice pentru a scârbi şi goni demonul pătruns în bolnav, de la descântecele ce continuă să se practice în ţara noastră, până la slujbe religioase amănunţit şi luxos regizate pentru a impresiona bolnavul şi anturajul său, apelul la mistic şi supranatural a încercat tot ce omenirea a putut imagina.

Există desigur o explicaţie pentru persistenţa acestei concepţii: aplicarea ei a fost urmată, deseori, în trecut ca şi în prezent de vindecări. In toate bolile unde există posibilitatea unei vindecări spontane, susţinerea psihicului bolnavului poate juca un rol important. Totodată, foarte importantă este atitudinea de panică sau de încredere a familiei bolnavului şi a restului anturajului (3). În faţa unor simptome ce inspiră teamă de contagiune, simptome ce pot fi confundate cu ale unor boli letale, există pericolul abandonării bolnavului. Apelul la supranatural, făcut de preoţi îndelung antrenaţi, în fiecare religie, în arta influenţării psihice a semenilor lor, are darul de a calma bolnavul şi pe cei ce îl înconjoară, de a le reda încrederea şi hotărârea de a lupta împotriva bolii. O acţiune de "tranchilizare" lipsită de efecte adverse, o formă de

Scanned with OKEN Scanner

psihoterapie şi - la asocierea medicamentelor cu medicina magică - o primă schiţă de medicină psihosomatică.

Atât de adâncă şi de răspândită era convingerea că nu se poate obţine vindecarea fără participarea forţelor naturale, încât nu se făcea distincţie clară între buruienile de leac, cele otrăvitoare şi cele pentru farmece. Vechii greci înţelegeau prin "pharmakon" (cuvânt ce nu este elin, ci mai probabil asirian sau aramaic), toate aceste feluri de buruieni. În latină "pharmacus" (feminin pharmaceutria) însemna vrăjitor, om care face farmece, dar şi otrăvitor. Latinul pharmacum a dat în româneşte farmec. Ceea ce s-a pierdut, este sensul de plantă medicinală al cuvântului, ceea ce s-a păstrat, în ciuda creştinismului răspândit timpuriu în Dacia romană, este sensul legat de magie.

Dar există şi idei surprinzătoare, prin apropierea lor de cele moderne, în vechea medicină egipteană. Acum 3500 de ani, faraonul Thotmes III a organizat o expediţie în afara teritoriului Egiptului, spre sud, în scopul găsirii de noi plante medicinale. Imaginile plantelor descoperite au fost sculptate pe pereţii templului din Karnak. Este cea mai veche informaţie despre activităţi organizate pe plan statal pentru descoperirea de noi remedii şi poate cea mai veche activitate ştiinţifică finanţată de stat. Au trebuit să treacă 12 secole pentru a mai întâlni un fenomen asemănător: finanţarea cercetărilor lui Aristotel de către fostul său discipol, Alexandru cel Mare. Dacă adăugăm că în Egiptul antic existau medici plătiţi de stat, vedem că societatea acelor vremuri, cel puţin la nivelul ei superior, ajunsese la nişte concepţii foarte avansate despre rolul statului în asigurarea sănătăţii populaţiei şi că era capabilă să aplice soluţii de tip modern pentru descoperirea de noi remedii.

Cele mai importante progrese aduse de antichitatea elenă în concepţiile asupra bolii şi terapiei sunt datorate lui Hippocrate (460-375 înainte de Christos) şi şcolii lui. El a pus bazele medicinii ştiinţifice, eliberate de orice prejudecată religioasă. Anticipând concepţiile ecologice, consideră omul ca o parte din natură şi dependent de ea, iar boala ca un fenomen natural. Pentru stabilirea diagnosticului cerea o cunoaştere completă, somatică şi psihică a bolnavului şi în plus cunoaşterea mediului său de viaţă. Recomandă asocierea în terapie a mijloacelor farmacologice cu măsurile igieno-dietetice. Spre deosebire de concepţiile ce au persistat până aproape de timpurile noastre, care considerau necesară administrarea unui număr mare de medicamente,

Scanned with OKEN Scanner

pentru a combate fiecare simptom în parte, Hippocrate recomandă limitarea administrării medicamentelor la strictul necesar. Rolul lor este de a antagoniza dezechilibrele calitative şi cantitative ce au dus la declanşarea bolii.

In perioada helenistică medicul Sérapion înfiinţează (aproximativ la anul 260 înainte de Christos) o şcoală pe care o denumeşte "Empirică", în sensul de şcoală bazată pe observaţia fenomenelor şi nu, după obiceiul timpului, pe explicaţii şi deducţii inspirate de teorii filosofice sau de concepţii mistice. şcoala avea drept scop selecţionarea, pe cale experimentală, de noi agenţi terapeutici. Membrii ei au experimentat efectul multor produse vegetale şi animale, introducând unele în terapie. Au scris cărţi, ilustrate cu desene de plante pe care le considerau cu valoare terapeutică şi de plante toxice (1). Modelele acestei şcoli, care a funcţionat în secolele III şi II înainte de Christos, nu s-a răspândit nici măcar în lumea mediteraneană sau helenistică. Era foarte greu să se găsească, în cetăţile acelei vremi, în acelaşi timp şi mediul intelectual necesar şi cetăţeni dispuşi să accepte, pe termen lung, acoperirea cheltuielilor unei asemenea şcoli. Ideea folosirii cercetării experimentale pentru descoperirea de noi medicamente se va impune abia peste 20 de secole, când este reluată în occidentul european de experimentatori şi creatori de şcoală ca Fr. Magendie, Claude Bernard, R. Buchheim, O. Schmiedeberg. Sérapion ne apare însă ca primul care a creat o şcoală a cărei scop era, ceea ce astăzi am numi screeningul de noi agenţi terapeutici, deci o şcoală de famacologie.

Concepţia asupra naturii efectului terapeutic al plantelor medicinale este adusă, încă din secolul II după Christos, la nivelul epocii noastre de către Claudius Galen (131-201 după Christos). Unul dintre cei mai mari medici ai timpului, practicând medicina la Roma, autor a 30 de cărţi despre medicamente, Galen emite ideea că efectele plantelor medicinale se datorază unor substanţe active conţinute în ele, că unele dintre substanţele active pot avea efecte terapeutice iar altele efecte nocive şi că ar trebui găsite mijloace ca balastul şi substanţele nocive să fie separate de cele active. Apare, la o dată la care chimia nu se născuse, ideea folosirii substanţei pure ca medicament. Dintr-un dar oferit omenirii de graţia divină, care, dacă este corect recunoscut şi folosit , îşi revarsă harul asupra omului bolnav, planta medicinală este lucid considerată drept o sursă din care, din totalul substanţelor prezente, trebuie extrasă doar cea utilă. Preparate parţial purificate,

Scanned with OKEN Scanner

sub formă de extracte brute (infuzii, decocturi, macerate), s-au folosit chiar cu mult înainte de Galen, dar el a căutat să extindă folosirea extractelor pe baza unei fundamentări teretice. Abia după 16 secole, chimia avea să reuşească extragerea alcaloizilor în stare pură, întrupând şi adeverind scânteietoarea idee a lui Galen.

Prăbuşirea centrelor în care savanţii puteau gândi şi exprima liber ce gândeau, a oprit progresul în lumea mediteraneeană la sfârşitul antichităţii şi prima parte a evului mediu. Progresele se fac în Orientul mijlociu intrat sub stăpânire arabă, unde începe să se dezvolte chimia şi câştigă teren ideea folosirii substanţelor pure, începe folosirea metalelor grele ca medicamente. Progresează un proces de diferenţiere ce duce la separarea profesiunii de medic de cea de farmacist şi apar primele farmacii.

In Europa, necesitatea acestei diferenţieri a fost înţeleasă mult mai greu. Nici după 1240, când împăratul Sfântului Imperiu Roman de Naţiune Germană a decis, prin emiterea edictului de la Salerno, separarea profesiei de medic de cea de farmacist, separarea nu este decât rar aplicată. Ea devine semnificativă în vestul european abia în sec XVII, iar în ţările nostre 200 de ani mai târziu.

La începutul epocii moderne, Paracelsus (1493-1541) face un mare efort de înnoire a gândirii medicale şi de utilizare mult mai largă a chimiei în medicină. El a iniţiat folosirea ca medicamente a unor substanţe definite din punct de vedere chimic, între care săruri de fier, de arsenic, sulfatul de potasiu şi altele. Ca şi Hippocrate a combătut administrarea simultană a unui mare număr de medicamente, practică curentă în secolul XVI. Reia idei ce nu mai fuseseră de mult vehiculate, afirmând că experienţa e singura cale a progresului şi cercetării în medicină. A cerut chimiştilor să renunţe la încercările de a obţine aur prin transformarea altor substanţe şi să-şi îndrepte eforturileîmpotriva bolii. Nu aurul, ci medicina este scopul chimistului! exclama Paracelsius. Timpul nu a făcut decât să confirme concepţia lui Paracelsus asupra importanţei chimiei pentru medicament şi medicină, dar în epocă el nu a fost urmat de contemporanii săi. Aceştia nu puteau înţelge afirmaţii de genul că procesele patologice sunt tulburări chimice, iar tehnici experimentale care să demonstreze de partea cui este adevărul, nu existau.

In Europa veacului al XVI-lea, creşterea preocupării societăţii pentru calitatea medicamentului, evitarea erorilor şi a falsificărilor se traduce, în 1546, prin apariţia la Nürenberg, sub egida senatului

Scanned with OKEN Scanner

oraşului, a primei farmacopei. Este prima reglementare oficială privitoare la calitatea medicamentelor şi la modul în care ele trebuiesc preparate, prevederile ei având caracter obligatoriu pentru cei ce preparau sau vindeau medicamente. Acesta este momentul în care oficialitatea vest-europeană începe să accepte ideea că pentru medicament trebuie asigurat un alt regim de circulaţie decât pentru alte mărfuri, dată fiind şi importanţa lui socială şi că, între răspunderile ce revin statului, este şi cea de a asigura societăţii medicamente de calitate şi de a o proteja faţă de încercările de câştig necinstit de pe urma bolnavilor.

In secolul XVII şi în cele două secole următoare se conturează o mişcare tot mai puternică de evaluare critică a valorii cunoştinţelor medicale şi a eficacităţii medicamentelor. Renaşterea şi reforma dărâmaseră multe dintre îngrădirile libertăţii de gândire şi de exprimare. In secolul XVII, când 90 la sută dintre internaţii în spitale mureau, Thomas Willis, la Oxford, afirma pe bună dreptate că "sistemele curative ignorează modul în care oamenii ar fi capabili de a le supravieţui". In secolul următor Voltaire definea medicii drept nişte persoane "care introduc nişte medicamente pe care nu le cunosc, într-un corp pe care-l cunosc şi mai puţin". In faţa acestor critici, oamenii de ştiinţă încep să aplice metodele experimentale în cercetarea medicamentului. In 1630, Thuillier demonstrează experimental rezultatele alimentării cu cereale parazitate de ciuperca Claviceps purpurea (ergot). Pe măsură ce ideea cercetării experimentale câştigă adepţi, se creează metode şi aparatură adecvată. Unii dintre primii experimentatori ai medicamentului sunt fizicieni, fapt explicabil prin lipsa separării între specialităţi între savanţii vremii, dar şi prin faptul că fizicienii erau mai permeabili ideilor de aplicare a metodelor experimentale, fizica având un avans important asupra medicinii în această privinţă.

In Anglia, la 1660, fizicienii Robert Boyle şi Timothy Clark experimentează (se pare la sugestia marelui arhitect Sir Christopher Wren) efectele injectării intravenoase a unor medicamente. Se credea, la acea dată, că medicamentele administrate oral îşi exercită toate acţiunile fără să părăsească tubul digestiv, fără să se explice însă cum ar fi fost posibil aşa ceva. Experienţele lui Boyle şi Clark demonstrând că medicamentele au efecte şi după administrarea intravenoasă, au deschis drum concepţiei că fiecare medicament acţionează asupra anumitor organe şi că pentru a putea acţiona, el trebuie transportat prin interiorul organismului la locul lui de acţiune. In secolul următor toxicologia ex-

Scanned with OKEN Scanner

perimentală este ilustrată de Anton Störck şi de Felice Fontana. Ei efectuează sute de experienţe de toxicologie şi aduc contribuţii importante în favoarea ideii existenţei unei acţiuni specifice şi localizate a medicamentelor şi toxicelor, a existenţei unui "loc de acţiune" specific.

In 1819, François Magendie (1783-1855) precizează locul de acţiune al sticninei (măduva spinării), iar în 1856 elevul său, Claude Bernard (1813-1878) pe al curarei (sinapsa nerv motor - muşchi striat). De atunci, locul de acţiune a fost precizat pentru numeroase medicamente şi toxice, deseori până la nivel molecular.

Spiritul critic şi dorinţa de a ameliora metodele de apreciere a valorii diverselor terapii, înregistrează progrese, este drept, sporadice şi în evaluarea efectelor medicamentelor la om. Pentru a cerceta valoarea remediilor folosite, pe acea vreme, în prevenirea scorbutului, care făcea ravagii în rândul navigatorilor de cursă lungă, J.Lind, în 1747, organizează o experienţă în care împarte echipajul unei corăbii în mai multe loturi. Fiecare lot a primit unul singur dintre remedii, restul condiţiilor de viaţă şi de alimentare pe corabie fiind egale. La capătul drumului, rezultatele celę mai bune s-au înregistrat la lotul care a primit zeamă de lămâie.

Peste aproape două secole, când s-a izolat vitamina C, s-a demonstrat că scorbutul este o consecinţă a carenţei alimentare de vitamina C şi că citricele sunt foarte bogate în această vitamină.

Datorită spiritului ştiinţific al lui Lind, pentru prima dată în istoria cercetării clinice a unui remediu, a fost folosit lotul martor. Utilizarea lui măreşte mult obiectivitatea observaţiilor şi elimină influenţa unor factori nesesizaţi sau a căror contribuţie nu poate fi măsurată de cel ce execută experienţa, dar care pot influenţa considerabil efectele cercetate şi interpretarea lor. Anul 1747 este socotit ca anul de naştere al farmacologiei clinice.

În ciuda faptului că experimentarea cu lot martor nu cerea nici investiţii, nici aparatură, nici cunoştinţe sau alte condiţii deosebite, timp de aproape două secole clinicienii au ignorat-o. Ea a început să fie utilizată abia după cel de al doilea război mondial. În medicina experimentală însă, datorită în parte şi argumentelor strălucit expuse de Claude Bernard (1813-1878) în "Introduction à l'étude de la médicine expérimentale", apărută în 1865 (2), lucrare capitală în evoluţia concepţiilor asupra ştiinţei şi cercetării experimentale, dar şi datorită mentalităţii diferite pe care o au, în general, cercetătorii din disciplinele

Scanned with OKEN Scanner

fundamentale faţă de clinicieni, experimentarea cu lot martor a devenit curentă din secolul trecut. O altă cercetare remarcabilă în secolul XVIII, relativă la efectul unui remediu la om, este cea a scoţianului William Withering, medic în spitalul din Birmingham, privitoare la efectele administrării infuziei şi pulberii de digitală. După 10 ani de lucru, el a publicat în 1785, o carte, care este, poate, cea mai frumoasă monografie scrisă de un medic despre un remediu vegetal: "An account of the Foxglove and Some of its medical Uses: with Practical Remarks on Dropsy and other Diseases" (O dare de seamă despre Digitală şi unele utilizări medicale ale ei: cu observaţii practice asupra dropicei şi altor boli). Este demn de menţionat că Witherinr era membrul unei societăţi savante, unde se ţineau comunicări din domenii variate ale ştiinţei, ceea ce i-a influenţat, probabil, atât concepţiile asupra cercetării, cât şi cele privitoare la rigoarea execuţiei şi interpretării rezulatelor.

In secolul XIX dezvoltarea chimiei şi a altor ştiinţe duce, în paralel, la progrese în cercetarea şi purificarea medicamentului. La începutul secolului se obţin primii alcaloizi în stare pură (morfina în 1804, strichnina în 1818, chinina în 1827). In 1821 Magendie publică la Paris primul formular medical în care sunt menţionate numai substanţe obţinute în stare pură. In perioada următoare, nu numai medicii, ci şi publicul apartinând unor segmente tot mai largi ale societăţii, adoptă ideea că, de câte ori este posibil, este preferabil ca substanţele folosite ca medicament să fie mai întâi obţinute în stare pură.

În ciuda progreselor lente, dar reale, ce se înregistrau în domeniul medicamentului, în cadrul medicinii interne a secolului al XIX-lea se dezvoltă un curent ce manifestă un profund scepticism faţă de medicament şi faţă de terapie în general. Acest curent, ce a purtat numele de "nihilism terapeutic", s-a manifestat cu maximă intensitate în cadrul "Noii şcoale vieneze de medicină", având între principalii reprezentanţi, personalităţi de mare prestigiu, ca Joseph Škoda (1805-1881). Tratatul său despre percuţie şi auscultaţie, apărut în 1839, bazt în mare măsură pe contribuţii personale, este o lucrare clasică, reeditată şi tradusă în repetate rânduri şi care i-a răspândit faima de mare diagnostician.

Între cauzele care au generat acest curent sunt:

a. ineficacitatea majorităţii medicamentelor şi a altor terapii folosite la acea dată;

b. progresul cunoştinţelor de anatomie patologică, datorat în primul rând, lucrărilor lui R.Th.H.Laënnec (1781-1826) în Franţa şi K.

Scanned with OKEN Scanner

von Rokitansky (1804-1878) la Viena; între altele, s-au evidenţiat întinderile pe care le pot lua distrugerile tisulare provocate de procesele patologice şi s-a exprimat îndoiala că medicamentele ar putea vindeca vreodată asemenea leziuni;

c. demonstrarea nocivităţii tratamentelor moştenite din trecut şi folosite încă sistematic, pe scară mare şi fără o bază raţională: sângerările, lipitorile şi ventuzele, vomitivele, purgativele drastice şi clismele, medicaţii cu toxicitate mare, cum era cea mercurială etc. În Franţa, P.Ch.Louis (1787-1872) demonstrează nocivitatea sângerărilor ce continuau să fie practicate ca terapie de rutină în nenumărate boli şi începe să folosească metode matematice pentru evaluarea eficacităţii reale a tratamentelor. În serviciul său, la Viena, Škoda obţine în cazul pneumoniilor, foarte temute în acea vreme pentru marea lor letalitate, rezultate mai bune fără nici o terapie, decât cele obţinute la Edinburgh Infirmary, unde continuau să se aplice cu entuziasm "terapiile" mai sus amintite. În secolul al XIX-lea, continua deci să fie valabil ceea ce constatase Thomas Willis cu două secole înainte. I se atribuie lui Škoda afirmaţia: "Nichts tun ist das Beste der inneren Medizin" (A nu face nimic este cel mai bun lucru în medicina internă).

Nihilismul terapeutic a avut meritul de a fi supus unui examen critic şi de a fi contribuit la părăsirea unor terapii care nu aveau nici fundament ştiinţific şi care nici din punctul de vedere al rezultatelor practice nu fuseseră satisfăcător analizate şi verificate, făcând deseori mai mult rău decât bine. Totodată el a dezvoltat folosirea măsurilor ce pot mări rezistenţa organismului la boli, ca repausul, regimul alimentar ş.a.

Mergând însă prea departe cu scepticismul faţă de valoarea terapiei, a fost lipsit de spirit critic faţă de medicamentele eficace şi a frânat dezvoltarea farmacoterapiei. În a doua parte a secolului al XIX-lea, această concepţie şi-a pierdut aderenţii şi a trebuit să cedeze în faţa progreselor farmacologiei, ale terapiei cu seruri şi vaccinuri etc.

In 1849, la vârsta de 29 de ani, Rudolf Buchheim (1820-1879) înfiinţează la Univesiatea din Dorpat (aflată pe teritoriul actualelor ţări baltice) prima catedră de farmacologie şi primul laborator universitar de farmacologie experimentală. Farmacologia se constituie ca ştiinţă de sine stătătoare, Buchheim având meritul de a fi emancipat farmacologia de farmacie, de terapeutică şi de fiziologie. In tratatul său de farmaco-

Scanned with OKEN Scanner

logie, pentru prima oară, medicamentele sunt clasificate după criterii chimice şi de acţiune farmacodinamică şi nu după criteriul acţiunilor terapeutice. Acţiunea medicamentelor este explicată ca o consecinţă a recţiilor fizico-chimice dintre ele şi constituenţii celulari. La început, facultăţile de medicină au privit cu neîncredere această ştiinţă proaspăt emancipată şi fenomenul a fost foarte evident în momentul în care Buchheim a vrut să se mute de la Dorpat, aflat atunci între graniţele imperiului ţarist, la o universitate germană. Clinicienii se opuneau, convinşi că studenţii pot învăţa farmacologia în clinică. Până la urmă rezistanţele au fost învinse, iar Buchheim a venit în Germania. Cel mai strălucit dintre studenţii săi, Oswald Schmiedeberg (1838-1921), este numit în 1872 profesor de farmacologie la Univrsitatea din Strassburg, creând în jurul său cea mai impresionantă şcoală de farmacologie din câte au existat până în ziua de azi. La el au venit să studieze tineri din toată lumea, peste 40 dintre studenţii săi devenind profesori universitari şi organizatori ai cercetării farmacologice din ţările lor, în diferite continente, iar mulţi dintre ei s-au afirmat ca mari nume ale farmacologiei mondiale. Prin şcoala lui Schmiedeberg, farmacologia s-a impus pe plan mondial, ca ştiinţă de sine stătătoare şi ca obiect de studiu fundamental în facultăţile de medicină.

Prof. Dr. **SAVA DUMITRESCU**

Scanned with OKEN Scanner

FARMACOLOGIE GENERALĂ

FARMACODINAMIE

MECANISMELE DE ACŢIUNE ALE MEDICAMENTELOR

Cercetarea mecanismelor de acţiune reprezintă preocuparea fundamentală a farmacodinamiei şi oferă bazele ştiinţifice ale utilizării medicamentelor în terapie. Ea permite:

a. o diferenţiere între acţiunile primare ale substanţelor active (numite pe scurt "acţiuni") şi evenimentele declanşate de acţiunea primară (numite "efecte");
b. realizarea premizei obţinerii "ţintite" de medicamente, cu un anumit mecanism de acţiune;
c. diminuarea efectelor secundare;
d. posibilitatea asocierii pe baze ştiinţifice a medicamentelor;
e. cunoaşterea mecanismelor fiziologice la nivel molecular.

Toate acţiunile agenţilor activi asupra biosistemelor sunt de natură fizico-chimică. Un număr redus de agenţi acţionează prin mecanisme fizice sau chimice simple; în majoritatea cazurilor, însă, este implicată participarea unor molecule şi a unor sisteme moleculare specifice formei vii de organizare a materiei.

Prinicipalele mecanisme de acţiune ale medicamentelor, cunoscute până în prezent, sunt:

I. acţiuni bazate pe mecanisme fizico-chimice simple;

Scanned with OKEN Scanner

II. acţiuni bazate pe mecanisme enzimatice;
III. acţiuni prin intermediul receptorilor;
IV. mecanisme bazate pe eliberarea din depozitele celulare a unor substanţe active;
V. mecanisme de acţiune relativ specifice, bazate pe formarea de legături covalente;
VI. mecanisme de acţiune pe canalele ionice;
VII. mecanisme de acţiune directă asupra aparatului genetic al celulei;
VIII. formarea de "pori" în membrana celulară;
IX. captarea de radicali liberi.

I. Medicamente cu acţiuni bazate pe mecanisme fizico-chimice simple

1. Medicamentele care se aplică pe piele sau mucoase formează un strat protector faţă de agenţii fizici sau chimici. Exemple:
- unguente cu silicon (industria chimică);
- unguentele ce absorb radiaţiile ultraviolete;
- pudra de talc (scade frecarea între încălţăminte şi picior).

2. Adsorbantele. De exemplu, cărbunele activat, folosit în tratamentul unor intoxicaţii pentru a adsorbi substanţele toxice din conţinutul gastro-intestinal.

3. Înlocuitorii de plasmă. Sunt macromolecule care au rolul de a asigura, după pierderi de sânge, o presiune oncotică normală în sistemul vascular. Soluţiile respective corectează în primul rând hipovolemia. Substituenţii pot fi macromoleculari sau micromoleculari.

Substituenţii macromoleculari (substituenţii coloidali de plasmă) asigură în acelaşi timp şi presiunea osmotică şi cea coloidosmotică (exemple: Dextran $70^{(+)}$, Dextran $40^{(+)}$, gelatina). Substituenţii micromoleculari sunt soluţii fiziologice (soluţia clorurosodică 0,9%, serul fiziologic glucozat 1%, soluţii complexe:

Scanned with OKEN Scanner

Ringer, Tyrode, Looke, Krebs-Henseleit etc.). Substituenţii micromoleculari asigură presiunea osmotică, dar nu şi pe cea coloidosmotică. Ei refac volemia pentru scurt timp, deoarece părăsesc repede arborele circulator.

4. Purgativele şi diureticele osmotice acţionează prin creşterea presiunii osmotice în lumenul intestinal, respectiv al nefronului.

Purgativele osmotice sunt o serie de săruri greu absorbabile, care, administrate în soluţie izotonă, rămân în intestin şi reţin cantitatea de apă corespunzătoare osmotic, iar în soluţie hipertonă atrag apa din circulaţie în lumenul intestinal până la izotonie. Astfel, conţinutul intestinal creşte, stimulând reflex peristaltismul. Exemple: sulfatul de magneziu, sulfatul de sodiu, citratul de magneziu, tartratul dublu de sodiu şi potasiu, lactoza, mana).

Diureticele osmotice sunt substanţe care, odată ajunse în mediul intern, determină trecerea apei din spaţiul interstiţial în sânge, determinând creşterea presiunii hidrostatice şi a filtrării glomerulare, cu creşterea diurezei. Se opun reabsorbţiei de sodiu şi clor din lumen, fapt care sporeşte efectul diuretic. Exemple: manitolul, ureea, glucoza 10-20%, zaharoza.

5. Substanţele opace faţă de razele Roentgen sunt substanţe de contrast folosite în roentgen-diagnostic (exemplu: sulfatul de bariu).

6. Acţiuni datorate proprietăţilor acide sau bazice se întâlnesc la unele medicamente, cum ar fi, de exemplu:
- bazele anorganice sau organice folosite în tratamentul hiperaciditaţii gastrice, de exemplu, antiacidele alcalinizante (bicarbonatul de sodiu) şi antiacidele neutralizante (carbonatul de magneziu, carbonatul de calciu);
- spermicidele aplicate intravaginal, pentru acidifierea mediului intravaginal.

7. Substanţele ce denaturează specific proteinele. Exemple:
- nitratul de argint (folosit în cauterizarea chimică a plăgilor);

Scanned with OKEN Scanner

- detergenţii (alterează structura lipoproteică a membranelor celulare şi disociază nucleoproteinele);
- halogenii, peroxizii şi alţi oxidanţi (alterează profund structura materiei organice: peroxizii eliberează oxigen atomic şi, astfel, blochează sistemele enzimatice ale bacteriilor). Sunt folosite ca dezinfectante.

8. Agenţii chelatori captează ionii metalici, eliminându-se apoi împreună cu ei, pe cale renală. Sunt folosiţi în terapia intoxicaţiilor cu fosfor, arseniu etc. De exemplu, în intoxicaţia cu arseniu se foloseşte dimercaptopropanolul (DMP), o substanţă liposolubilă care se combină cu arseniul prin cele două grupări SH. Este metabolizat rapid în organism şi eliminat pe cale renală. Pentru protecţia contra disocierii complexului metal-DMP şi contra nefrotoxicităţii, este necesară alcalinizarea urinii.

9. Schimbătorii de ioni pot capta sau ceda ioni în tubul digestiv.

Acest efect este folosit în terapie, de exemplu, pentru reducerea aportului alimentar de cholesterol în hipercholesterolemii. Ca medicament cu acest mecanism de acţiune poate fi amintită Colestiramina (răşină anionică schimbătoare de ioni), care schimbă ionii de clor cu diverşi ioni acizi, fixând îndeosebi acizii biliari din intestin. Acest fapt este favorabil la bolnavii cu hipercholesterolemie şi cu icter mecanic. Colestiramina fixează în intestin medicamentele acide, micşorându-le disponibilitatea pentru absorbţie. Consecutiv, scade absorbţia acidului acetil salicilic, fenilbutazonei, fenobarbitalului, tolbutamidei, diureticelor tiazidice, anticoagulantelor cumarinice, digitalicelor.

Concluzia firească este aceea că aceste medicamente trebuie administrate cu cel puţin o oră şi jumătate înainte sau la 3 ore după ingestia răşinii.

Scanned with OKEN Scanner

II. Medicamente cu acţiuni bazate pe mecanisme enzimatice

Sunt reprezentate de un grup destul de mare de medicamente, care influenţează activitatea enzimatică prin diferite tipuri de mecanisme:

1. Inhibiţia enzimatică:

- Aprotinina (Trasylol®), inhibitor de tripsină şi kallikreină este folosită în tratamentul pancreatitelor acute, al stărilor de şoc etc.
- Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu, acidul acetilsalicilic) inhibă enzime producătoare de prostaglandine.
- Cianurile inhibă citocromii.

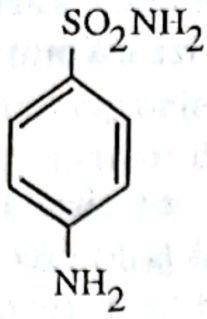
Dacă între inhibitor şi molecula de enzimă se formează o legătură covalentă, care este foarte stabilă, enzima este ireversibil blocată, este eliminată din organism, iar celulele respective, dacă supravieţuiesc, formează noi molecule de enzimă. Insecticidele organofosforice sunt inhibitori ireversibili de cholinesterază.

2. Competiţie cu substratul enzimatic normal

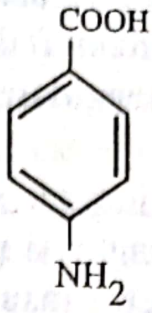
Enzima continuă să funcţioneze normal, dar încorporează părţi componente anormale în produsul de sinteză. Astfel de medicamente se mai numesc şi antimetaboliţi şi se caracterizează prin marea asemănare dintre structura lor chimică şi cea a substratului (metabolitului) normal.

Un exemplu îl constituie sulfamidele care au activitate antimicrobiană, deoarece intră în competiţie de substrat cu acidul para-aminobenzoic (PABA) şi îl înlocuiesc în sinteza microbiană de acid folic. Rezultă un compus asemănător cu acidul folic, dar incapabil să mai asigure înmulţirea bacteriilor. Structura "mamă" a sulfamidelor are un ciclu benzenic, care la o extremitate, se leagă cu o grupare "-SO_2NH_2", iar la cealaltă extremitate (în poziţie pară) se leagă cu o amina primară (fig. 1):

Scanned with OKEN Scanner



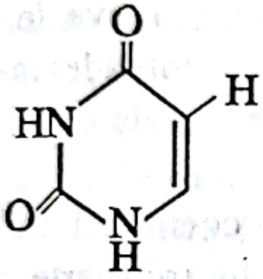
Sulfanilamida



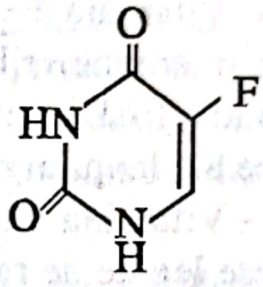
Acid p-Aminobenzoic (PABA)

Fig.1. Sulfanilamida. Acidul p-Aminobenzoic

Un antimetabolit al uracilului este 5-Fluorouracilul (fig. 2):



Uracil



5-Fluorouracil

Fig.2. Uracilul. 5-Fluorouracilul

El este metabolizat ca uracilul, formând ribozidul şi ribozid-fosfaţii corespunzători. Monofosfatul rezultat, spre deosebire de cel normal, este un inhibitor enzimatic ce împiedică sinteza de tiamină prin blocarea timidinsintetazei.

Trifosfatul rezultat este utilizat la sinteza ARN-ului mesager, în care se încorporează 5-fluorouracil în loc de uracil. Codonii conţinând 5-fluorouracil provoacă erori de citire în cursul sintezei polipeptidice (încorporarea incorectă a unor aminoacizi), putând rezulta proteine nefuncţionale sau numai parţial funcţionale. 5-fluorouracilul exemplifică cum un singur antimetabolit, duce la formarea a doi componenţi activi, ce acţionează prin mecanisme diferite, unul ca inhibitor enzimatic, celălalt perturbând transmiterea codului genetic.

3. Deplasarea coenzimei şi cuplarea cu apoenzima formând un complex incapabil de a executa programul enzimei respective.

Scanned with OKEN Scanner

De exemplu, anticoagulantele cumarinice deplasează vitamina K (ce are rol de coenzimă) de pe enzimele ce sintetizează protrombina şi alţi factori de coagulare.

4. Unele vitamine sunt coenzime, pe care organismul nu şi le poate sintetiza singur şi pe care în mod normal şi le procură prin alimentaţie. Aportul insuficient duce la deficienţe în funcţionarea enzimelor respective, iar administrarea vitaminelor normalizează funcţiile alterate. De exemplu:

- Vitamina B_1 (tiamina) joacă rol de coenzimă în decarboxilarea alfa-cetoacizilor, la nivelul metabolismului glucidic;
- Vitamina B_2 (riboflavina), sub două forme active în organism şi anume, riboflavin-fosfatul (FMN) şi flavin-adenin-dinucleotidul (FAD), joacă rolul de coenzime pentru unele etape enzimatice ale lanţului respirator;
- Vitamina B6 (piridoxina) joacă rol de coenzimă în unele procese legate de metabolizarea aminoacizilor; un rol foarte important îl are în metabolizarea triptofanului.

5. Efecte allosterice pe enzime

În acest caz, medicamentul se leagă la enzimă la un alt punct decât situsul de activitate, provocând o modificare de configuraţie a moleculei enzimatice ce influenţează randamentul situsului activ.

III. Medicamente care acţionează prin intermediul receptorilor

Receptorii sunt macromolecule cu rol de transmitere a informaţiei în cadrul unui sistem biologic. Receptorii sunt situaţi pe suprafaţa sau în interiorul celulelor şi au funcţie de traductor, transformând o informaţie aferentă (purtată de un mesager chimic) într-un răspuns celular. Din punct de vedere biochimic, sunt molecule ce leagă selectiv, în mod saturabil şi cu afinitate mare un ligand. Tipul receptorilor fiecărei celule este determinat genetic.

Celulele din organism emit şi primesc informaţii care le modifică activitatea. Când celula emiţătoare de informaţie este la distanţă, transmisia se efectuează printr-un hormon. În cazul în care

Scanned with OKEN Scanner

celulele sunt alăturate, informaţiile se transmit prin sisteme de cuplaj celular.

Principalele tipuri de joncţiuni celulare sunt urmatoarele:

1. joncţiuni de tip "gap" (zone deschise, cu comunicări intercelulare de tip canalicular);

2. joncţiuni de tip "occludens" (zone compacte, ermetice);

3. joncţiuni de tip "adherens" (între cele două membrane există septuri sau fibre transversale ce străbat spaţiul intercelular de 15-20 nm).

Coordonarea activităţii celulare în vederea unei acţiuni subordonate unui anumit scop adaptativ se realizează, în imensa majoritate a cazurilor, prin intermediul unor semnale chimice. Aceste semnale sunt reprezentate de substanţe care, produse de anumite celule mai mult sau mai puţin specializate, ajung în mediul extracelular de unde îşi exercită acţiunea asupra altor grupări celulare. Din această categorie de substanţe fac parte:

a. Hormonii clasici (hipofizari, tiroidieni etc), produşi de organe endocrine specializate şi care, intrând în circulaţia generală, pot acţiona la distanţe mari;

b. Neuromediatorii (acetilcholina, noradrenalina, dopamina etc.), care se eliberează la nivelul sinapselor, asigurând local transmiterea influxului nervos;

c. Hormonii locali (histamina, plasmakinine, factori de creştere etc.) care, eliberaţi în numeroase ţesuturi, acţionează predominant local asigurând homeostazia sau reacţia ţesutului şi organului respectiv.

Această nomenclatură a substanţelor biologic active cu rol reglator extracelular a început în ultimii ani să-şi piardă tot mai mult semnificaţia:

- Unele substanţe considerate exclusiv hormoni locali s-au dovedit a fi şi neuromediatori importanţi (serotonina, histamina).

- Hormonii clasici s-au demonstrat a avea şi roluri specializate de neurotransmiţători sinaptici (insulina, adrenalina).

- În numeroase sinapse se eliberează simultan două sau chiar mai multe substanţe active, dintre care unele, pe lânga rolul local, exercită şi roluri generale.

- S-a descris un adevărat sistem endocrin difuz (APUD), format din celule de origine neurală, dispersate practic în tot orga-

Scanned with OKEN Scanner

nismul, capabile să secrete un mare număr de substanţe cu rol în activitatea a numeroase ţesuturi şi organe (tubul digestiv, SNC şi periferic etc.).

Datorită acestui fapt, pe măsură ce delimitările se şterg, există astăzi tendinţă de a reuni aceste substanţe biologic active în noţiunea comună de factori hormonali sau de hormoni în sensul general al cuvântului. Ansamblul acestor factori constituie sistemul mesagerilor primari (masageri I).

Hormonii au în comun faptul că, în vederea realizării acţiunii specifice, trebuie să acţioneze asupra unor receptori specifici din structura celulei ţintă. Este vorba de obicei de macromolecule proteice sau glicoproteice care îndeplinesc exclusiv două funcţii, şi anume:

a. recunoaşterea din ansamblul substanţelor extracelulare a moleculei de hormon şi realizarea, cu mare afinitate şi specificitate, a unei interacţiuni reversibile cu această moleculă (reacţie primară);

b. declanşarea, ca o consecinţă a reacţiei primare de recunoaştere, a unei reacţii secundare care, printr-o suită de etape ulterioare, duce la răspunsul celular specific stimulului hormonal.

În afara interacţiunii cu receptorii, hormonii se pot lega şi de alte substanţe, de obicei proteine, fără a declanşa reacţii secundare. Aceste componente hormon-specifice sunt denumite acceptori şi reprezintă factori de degradare sau de transport ai hormonilor.

În funcţie de localizarea receptorilor şi timpul de declanşare, reacţiile hormonale specifice pot fi de cel puţin trei tipuri:

a. reacţii de ordinul milisecundelor caracteristice acţiunii neuromediatorilor sinaptici;

b. reacţii de ordinul secundelor care ating maximul în interval de cîteva minute şi în acest caz receptorii au o localizare membranară, dar procesul presupune producerea unui mesager intracelular (al doilea mesager) care determină realizarea acţiunii celulare a semnalului hormonal extracelular (I mesager);

c. reacţii cu declanşare tardivă (de ordinul orelor) în care receptorii nu sunt localizaţi la suprafaţa membranei, ci în interiorul celulei (de exemplu, receptorii pentru corticosteroizi, receptorii pentru steroizii sexuali).

Scanned with OKEN Scanner

Receptorii au următoarele proprietăţi:

1. Cuplează în anumite puncte, numite situsuri de afinitate şi situsuri de activitate, cu substanţe ce prezintă o structură complementară cu cea a situsurilor amintite, din punct de vedere spaţial şi a repartiţiei sarcinilor electrice.

2. În urma cuplării, receptorii îşi modifică structura spaţială şi repartiţia sarcinilor electrice, transmiţând pe această cale un stimul unor molecule învecinate (transfer de stimuli) şi iniţiind o secvenţă de evenimente celulare încheiate cu un răspuns din partea celulei respective.

3. Modificările configuraţiei spaţiale şi electrice ale receptorului sunt însoţite de pierderea afinităţii pentru molecula (mesagerul chimic) cu care a cuplat şi care părăseşte nemodificată receptorul (spre deosebire de enzime, unde cuplarea substratului cu situsul activ al enzimei duce la modificarea structurii chimice a substratului).

4. În mod normal, receptorii sunt stimulaţi de molecule ce au rol fiziologic în organismul respectiv. Alte molecule pot stimula receptorii, numai dacă configuraţia lor spaţială şi electrică este suficient de apropiată de cea a moleculelor cu rol de stimulator fiziologic.

Medicamentele ce acţionează prin intermediul receptorilor sunt, deci, substanţe a căror structură imită mai mult sau mai puţin fidel substanţele endogene (de exemplu: hormoni, neurotransmiţători, autacoizi) sau componente din hrana fiinţei respective (de exemplu, receptorii de pe porţiunea pilorică a mucoasei gastrice care declanşează secreţia de gastrină, receptorii pentru glucoză de pe suprafaţa celulelor insulino-secretoare din insulele Langerhans, care fac posibilă reglarea glicemiei prin eliberarea de insulină din celula producătoare).

În consecinţă, nu există "receptori farmacologici". O altă consecinţa este că medicamentele nu pot crea nici o funcţie nouă într-un organism, ele pot numai stimula sau inhiba funcţiile pentru care este programat biosistemul respectiv.

5. Legătura dintre receptori şi mesagerul chimic cu care cuplează trebuind să fie în mod fiziologic reversibilă, forţele de legătură intermoleculare sunt slabe: legături ionice, punţi de hidrogen, forţe Van der Waals.

Scanned with OKEN Scanner

6. Pentru legarea de receptor a unei molecule, hotărâtoare este complementaritatea unei părţi a ei cu o zonă de pe receptor numită situs de afinitate.

Pentru ca molecula cuplată să declanşeze secvenţa procesului fiziologic căruia îi este destinat receptorul, trebuie să existe complementaritatea adecvată între o altă parte a ei şi o alta zonă a receptorului, numită situs de activitate.

Substanţele capabile să declanşeze secvenţa menţionată se numesc substanţe agoniste sau cu activitate intrinsecă.

Dacă o substanţă cuplează cu receptorul numai la situsul de afinitate, receptorul nu este stimulat, dar substanţele agoniste, găsind acest situs ocupat, sunt împiedicate să cupleze cu receptorul şi să-şi exercite acţiunea. Substanţele care blochează numai situsul de afinitate se numesc agonişti competitivi. Antagoniştii competitivi sunt identici sau foarte asemănători cu agonistul la partea moleculei care cuplează cu situsul de afinitate, dar diferă sensibil de agonist la partea unde acesta se leagă la situsul de activitate. De exemplu, cuplarea unui antagonist competitiv al acetilcholinei - Isopropamida - cu receptorul pentru acetilcholină: capătul moleculei ce conţine atomul de azot cuaternar este foarte asemănător cu acetilcholina şi ocupă situsurile de afinitate, iar capătul opus, mult diferit din punct de vedere al conformaţiei spaţiale şi electrice, nu mai poate cupla cu situsul de activitate.

Medicamentele agoniste seamănă cu agonistul natural în ambele privinţe, iar cele două zone critice ale moleculei medicamentului se află la aceeaşi distanţă ca la agonistul natural.

Sub numele de antagonişti sau blocanţi cu acţiune intrinsecă se înţeleg substanţe ce menţin blocat timp mai îndelungat receptorul, având şi acţiune intrinsecă, dar mai slabă decât a agonistului natural. În cazul ß-blocantelor, de exemplu, cele cu acţiune intrinsecă (cum ar fi, Practololul, un $ß_1$-blocant cu slabă acţiune adrenomimetică intrinsecă) au avantajul de a nu reduce frecvenţa cardiacă în cardiopatiile cu bradicardie şi de a nu reduce forţa de contracţie a miocardului, deci nu agravează insuficienţele cardiace (cum se întâmplă în cazul ß-blocantelor fără acţiune intrinsecă). Ele menţin un ritm şi o forţă de contracţie relativ constante, protejând cordul bolnav de efectele nocive ale unor descărcări puternice de catecholamine (efort, spaimă, furie etc.).

Scanned with OKEN Scanner

7. Antagoniştii competitivi deplasează agoniştii de pe receptori şi la rândul lor, sunt deplasaţi de pe receptori de către agonişti, conform legii acţiunii maselor.

8. Relativ recent, a fost definită şi situaţia agonistului invers. Este cunoscut faptul că benzodiazepinele îşi exercită acţiunea în urma cuplării cu situsul pentru benzodiazepine al receptorului GABA-A. Ele acţionează ca agonişti ai acestui situs receptor, determinînd anxioliza, hipnoza si efecte anticonvulsivante. Asupra situsului pentru benzodiazepine al receptorului GABA-A îşi exercită acţiunea si Imidazodiazepinele (antagonişti ai situsului receptor), care blochează în mod selectiv acţiunea benzodiazepinelor. Imidazodiazepinele nu blochează acţiunea altor sedative hipnotice, cum ar fi barbituricele, Meprobamatul sau etanolul. Ele par să fie antagonişti clasici şi pot fi aplicate în clinică în tratamentul intoxicaţiilor şi supradozărilor cu benzodiazepine. Un al treilea grup de liganzi ai acestui situs de pe receptorul GABA-A, este reprezentat de beta-carboline. Aceste molecule pot bloca efectele agoniştilor benzodiazepinici (reacţia anxioasă, activitatea preconvulsivanta şi convulsiile). Aceşti liganzi au fost numiţi "agonişti inverşi" şi sunt studiaţi pentru rolul lor posibil de mediatori endogeni naturali ai răspunsurilor anxioase.

Izolarea receptorilor şi localizarea lor în celulă

Receptorii au putut fi izolaţi în stare pură. Astfel, receptorul pentru morfina a fost izolat după ce, în 1973, L.Terenius, grupul lui E.I.Simon şi colaboratorii şi C.B.Pert şi S.H.Snyder, lucrând independent unii de alţii, au demonstrat practic simultan existenţa unui receptor stereospecific pentru morfină şi celelalte analgetice narcotice şi au identificat zonele din SNC unde este localizat. Izolarea receptorului s-a făcut prin cromatografie biospecifică (cromatografie de afinitate).

În această tehnică, la suportul solid (poliacrilamida, agaroza sau altele) folosit la umplerea coloanei de cromatografie se leagă covalent un ligand (de exemplu, morfina) capabil să cupleze cu receptorul. Peste coloana asfel preparată se trece un omogenat preparat dintr-o zonă a SNC care conţine receptori. Receptorii cuplează cu ligandul fixat la coloană, restul proteinelor nu. Se spală coloana de proteinele nelegate, apoi se elueaza receptorii cu ajutorul unui

Scanned with OKEN Scanner

derivat morfinic cu afinitate mai mare pentru receptor, decât cel fixat la coloana.

Prin izolarea în stare pură a receptorilor, ipoteza formulată de John Newport Langley, în 1878, cu privire la existenţa unei "substanţe receptoare" de care trebuie să se lege medicamentul, pentru a-si exercita acţiunea, a devenit un adevăr ştiinţific demonstrat.

Receptorii pot fi situaţi:

- la suprafaţa celulelor (de exemplu, receptorii pentru mulţi hormoni peptidici, hormoni glicoproteici, catecholamine, acetilcholina, prostaglandine);
- la nivel sinaptic, atât pe membrana pre- cât şi pe cea post-sinaptică, sunt definiţi numeroşi receptori;
- intracelular, în citosol (de exemplu, receptorii pentru hormonii steroizi);
- în interiorul nucleului celular (receptorul pentru triiodotironină);
- pe membranele nucleare, microsomale şi ale aparatului Golgi (receptorii pentru catecholamine, prolactina, hormonul somatotrop, somatomedina).

Natura macromoleculară a receptorilor pentru medicamente

Recent, receptorii pentru medicamente au fost caracterizaţi din punct de vedere biochimic. Cei mai mulţi receptori sunt proteine, structura polipeptidica fiind necesară pentru diversitatea şi specificitatea de formă şi încărcătură.

Receptorii pentru medicamente cel mai bine caracterizaţi sunt proteinele reglatoare, care mediază acţiunea semnalelor chimice endogene, cum ar fi neurotransmiţătorii, autacoizii şi hormonii. Această clasă a receptorilor mediază efectele mai multor agenţi cu utilizare terapeutică, care, fie că mimează acţiunea agoniştilor endogeni, fie acţionează ca antagonişti, împiedicând răspunsurile la semnalele chimice endogene.

Deşi fiziologii şi endocrinologii se pot gândi la aceste proteine reglatorii numai ca la o clasă de receptori, virtual o moleculă de natură proteică poate servi ca un receptor pentru un medicament.

Scanned with OKEN Scanner

Alte clase de proteine care au fost în mod clar identificate ca receptori pentru medicament includ:

- enzimele, care pot fi inhibate (sau, mai puţin obişnuit, activate) prin legare cu un medicament (de exemplu, dihidrofolat-reductaza, receptorul pentru medicamentul antineoplazic Metotrexat);
- proteinele transportoare (de exemplu, Na^+, K^+-ATP-aza, receptorul membranar pentru glicozizii digitalici cardioactivi);
- proteinele structurale (de exemplu, receptorul pentru Colchicina, un agent antiinflamator).

Proteinele membranare care servesc ca receptori pentru neurohormoni şi medicamente (cum ar fi receptorul nicotinic al acetilcholinei) sunt bine caracterizate. Acest receptor este un pentamer compus din 5 subunităţi peptidice cu greutatea moleculară (GM) cuprinsă între 40000 δ si 65000 δ. Numai 2 din aceste peptide leagă acetilcholina. Legarea acetilcholinei declanşează deschiderea canalului transmembranar prin care ionii de sodiu pătrund din lichidul extracelular în celulă, un fenomen care iniţiază un potential postsinaptic excitator în celulele nervoase sau musculare care sunt ţinta pentru stimularea nicotinica. Astfel, în cazul receptorului nicotinic, o singură moleculă proteică oligomerică îndeplineşte 2 funcţii distincte:

- recunoaşterea specifică a medicamentului sau reglarea legării (legarea acetilcholinei)
- iniţierea fenomenului biochimic (deschiderea canalului de sodiu) care conduce la răspunsul caracteristic al celulei (un potenţial postsinaptic excitator).

Transferul de informaţie de la receptor către celula

1. Foarte mulţi receptori situaţi la suprafaţa celulară acţionează stimulând o adenilciclază aflată pe faţa internă a membranei, care formează AMPc. La rândul său, AMP-ul ciclic acţionează în continuare asupra mecanismelor celulare. Acest mecanism este atât de frecvent întâlnit, încât AMP-ul ciclic a fost numit de descoperitorii lui, "al doilea mesager" (Sutherland si Rall). Prin acest mecanism, adrenalina determină depolimerizarea glicogenului şi eliberarea glucozei din hepatocit, ACTH-ul determină producerea de hormoni steroizi in corticosuprarenală etc.

Scanned with OKEN Scanner

Dupa fixarea agonistului pe receptor, în cazul multor receptori se produce o internalizare a complexului agonist receptor. Acest fenomen e mai bine demonstrat pentru hormonii peptidici şi pentru unii neurotransmiţători clasici, dar se pare că este un fenomen general. Legătura agonist-receptor pare a stimula internalizarea receptorilor. Aşa se explică scăderea numărului de receptori de pe membrana celulară la celulele supuse unui contact îndelungat cu agonistul.

În unele cazuri, antagoniştii calciului inhibă legarea unor liganzi de receptorii lor, ceea ce pune în discuţie rolul ionilor de calciu în legarea agonistului de receptor.

Substratul material al legăturii dintre receptorii membranari si enzimele ce determină sinteza de nucleotide ciclice a suscitat numeroase discuţii. Se ştie în prezent că, odată format complexul dintre receptorul membranar şi agonistul său, acesta se cuplează cu adenilat-ciclaza prin intermediul unei proteine Gs numită proteina reglatoare (proteină de cuplaj, activatoare). Această proteină reglatoare este formată din 3 subunităţi: ß, α_S şi γ (ß şi γ servesc la ancorarea proteinei G la membrană).

Disocierea în cele 3 subunităţi a proteinei reglatoare este însoţită de înlocuirea unei molecule de guanozindifosfat (GDP) din structura subunităţii proteice α_S cu o moleculă de guanozintrifosfat (GTP). Deci, proteina reglatoare este GTP-dependenta. GTP este luat din rezervele celulare. Numai astfel combinată cu GTP, subunitatea α_S poate produce activarea adenilat-ciclazei şi creşterea sintezei de AMPc. Proteina reglatoare si adenilat-ciclaza nu sunt specifice unui anumit tip de receptori.

Creşterea sintezei de AMPc duce la creşterea concentraţiei lui intracelular. AMPc activează protein-kinaza A, AMPc dependentă. Această enzimă prezintă un dimer activ, R_2-PK, care se leagă de AMPc şi două lanţuri catalitice C, care stimulează transformarea ATP în ADP, furnizând energia necesară pentru sinteza unor substrate proteice sau activitatea unor enzime, deci răspuns celular (fig. 3).

Scanned with OKEN Scanner

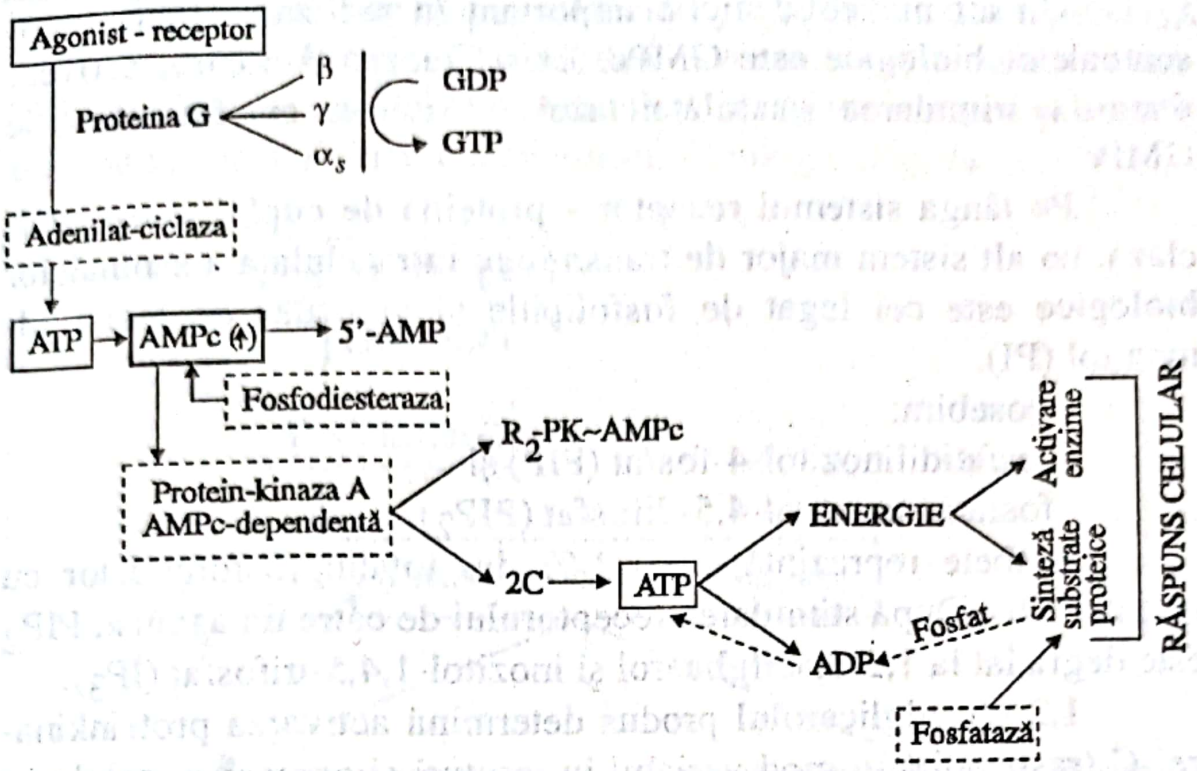


Fig.3. Internalizarea semnalului biologic pe calea AMPc

Sub acţiunea unei fosfataze, un fosfat din substratele proteice reface ATP-ul. De asemenea, este de notat faptul că, atunci când AMPc este în exces, sub acţiunea unei fosfodiesteraze (PDE) este hidrolizat la 5'-AMP (fig. 3).

Există medicamente care inhibă fosfodiesteraza (metilxantinele: Teofilina, Cafeina).

Există şi receptori în urma activării cărora se produce o scădere a sintezei de AMPc în urma inhibării adenilatciclazei. În acest caz, complexul agonist-receptor actionează asupra altei proteine de cuplaj GI (proteină G inhibitoare), care are subunităţi ß şi γ identice cu cele ale proteinei de cuplaj activatoare, dar o subunitate α diferită (notată α-inhibitoare sau α_i), care deprimă activitatea adenilatciclazei.

Alţi receptori de suprafaţă, de exemplu, receptorii pentru acetilcholina, în urma cuplării cu agonistul, modifică permeabilitatea membranei şi pot determina depolarizarea ei, iniţiind pe această cale secvenţa evenimentelor ce duc la răspunsul celular (transmitere de stimul nervos, contracţie musculară etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Un alt nucleotid ciclic important în realizarea transmiterii semnalelor biologice este GMPc. Există receptori a căror activare duce la stimularea guanilatciclazei citosolice, cu formarea de GMPc.

Pe lânga sistemul receptor - proteina de cuplaj -adenilatciclaza, un alt sistem major de transmitere intracelulară a semnalelor biologice este cel legat de fosfolipide şi mai ales de fosfatidilinozitol (PI).

Deosebim:

- fosfatidilinozitol-4-fosfat (PIP) şi
- fosfatidilinozitol-4,5-difosfat (PIP_2).

Ambele reprezintă circa 1 % din totalul fosfolipidelor cu inozitol (PI). După stimularea receptorului de către un agonist, PIP_2 este degradat la 1,2-diacilglicerol şi inozitol-1,4,5-trifosfat (IP_3).

1,2-Diacilglicerolul produs determină activarea proteinkinazei C (raspândită în mod variabil în ţesuturi şi organe; în celule ea nu este distribuită uniform - de exemplu, în creier atinge o concentraţie mare la nivel sinaptozomal). Activitatea proteinkinazei C este dependentă de Ca^{2+}.

Diacilglicerolul creşte afinitatea acestei enzime pentru calciu. Diacilglicerolul are structuri variabile de la organ la organ. De exemplu, în plachete se formează 1-stearoil-2-arachidonilglicerolul. Diacilglicerolul are o viată scurtă. După sinteză, dispare în câteva minute. O parte serveşte la resinteza inozitol-fosfolipidelor, iar altă parte la sinteza de eicosanoizi. Diacilglicerolul, care are în structura sa două catene de acizi graşi, poate fi usor integrat în membrana celulară, dar existenţa sa membranară este efemeră. Când unul dintre acizii graşi din structura diacilglicerolului este înlocuit cu o grupare acetil, se obţine 1-oleil-2-acetil-glicerolul, substanţa ce poate activa si ea direct proteinkinaza C.

Eliberarea de acid arahidonic din diacilglicerol este considerată de unii autori ca un semn de agresiune celulară, ca o reacţie de răspuns la această agresiune.

Un mare număr de substanţe induc turnoverul fosfatidilinozitolului pe calea arătată.

Pe de altă parte, inozitol-1,4,5-trifosfatul (IP_3) serveşte ca mediator pentru eliberarea intracelulară de calciu din stocurile nemitocondriale.

BIBLIOTECA JUDEŢEANĂ

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a obţine răspunsul fiziologic în celula ţintă, pe lângă activarea proteinkinazei C, al doilea element esenţial pare a fi mobilizarea ionului de Ca^{2+}. Aceste două căi sunt sinergice şi absolut necesare pentru obţinerea răspunsului fiziologic (fig. 4).

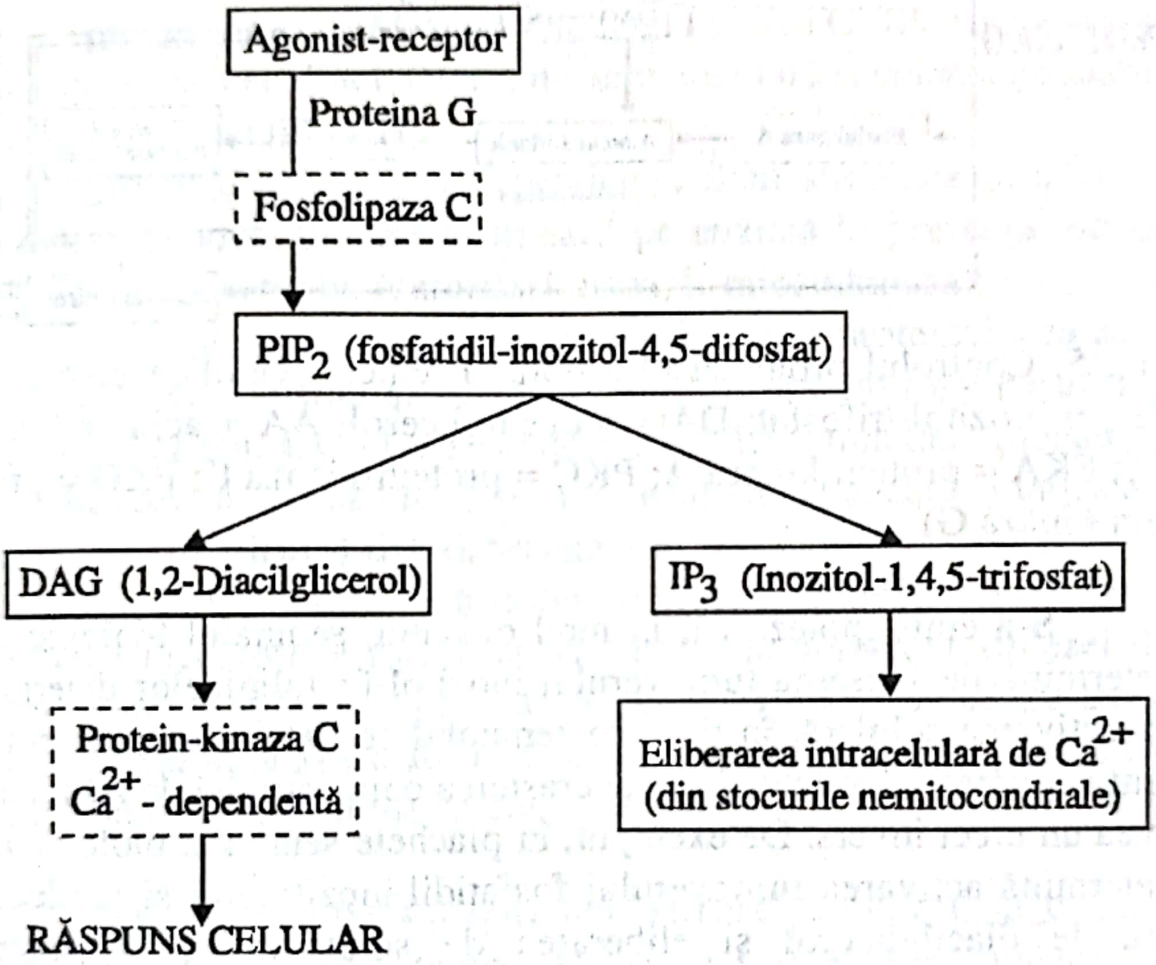


Fig.4. Internalizarea semnalului biologic pe calea fosfatidil-inozitolului

Este evident rolul de control al proteinei de cuplaj (proteina G) asupra sistemelor celulare efectoare (fig. 5).

Scanned with OKEN Scanner

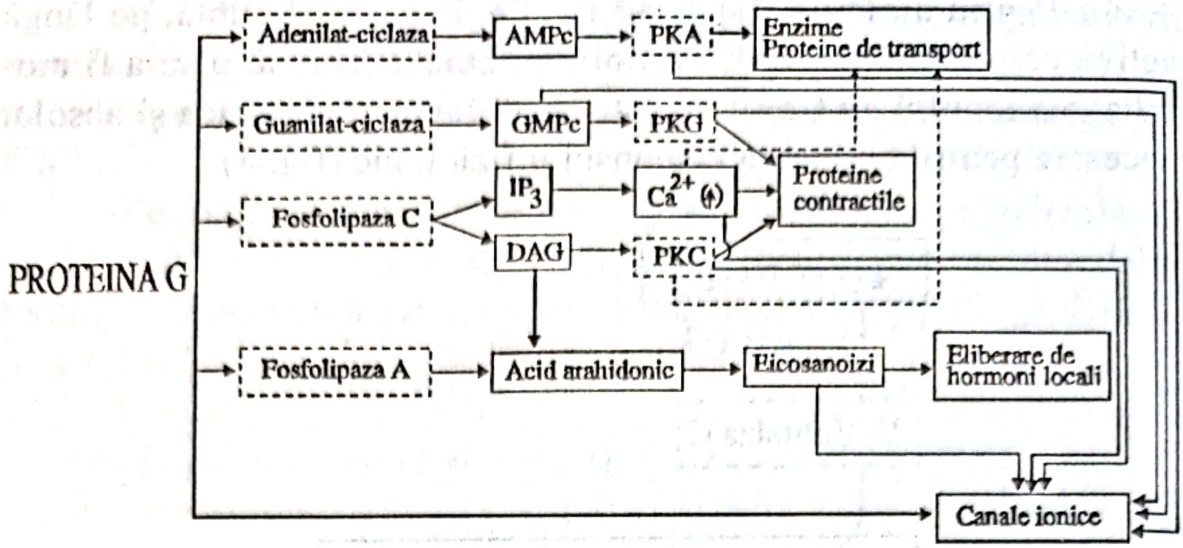


Fig. 5. Controlul proteinei G asupra sistemelor celulare efectoare (IP_3 = inozitol-trifosfat; DAG = diacilglicerol; AA = acid arahidonic; PKA = protein-kinaza A; PKC = protein-kinaza C; PKG = protein-kinaza G)

S-a emis ipoteza că, în mod obisnuit, semnalul biologic ce determină declanşarea turnoverului inozitol-fosfolipidelor determină activarea celulară, în timp ce semnalul ce determină preponderent activarea adenilatciclazei şi creşterea concentraţiei de AMPc ar avea un efect invers. De exemplu, în plachete semnalul biologic ce determină activarea turnoverului fosfatidil-inozitolului şi producerea de diacilglicerol şi eliberarea de serotonină (şi agregare plachetară) este blocat de creşterea cantităţii de PGE_1 şi de AMPc. Efectul inhibitor al AMPc se întinde şi la nivelul mobilizării depozitelor de calciu, efect produs probabil prin intermediul acţiunii asupra proteinkinazei C. La nivelul plachetelor există o strânsă legatură între cele două tipuri de receptori şi de acţiuni.

La nivelul altor elemente celulare, legătura nu există sau e mai puţin clarificată. Astfel, în hepatocit turnoverul fosfatidil-inozitolului este indus de α-stimulantele adrenergice, dar nu este blocat de ß-stimulante şi creşterea concentraţiei intracelulare de AMPc.

Proteinkinaza C poate influenţa numeroase evenimente celulare, cum ar fi: transportul activ membranar, fluxul exoplasmatic, biosinteza neurotransmiţătorilor, prin intermediul acţiunii sale de fosforilare a proteinelor.

Scanned with OKEN Scanner

Proteinkinazele responsabile de procesele de fosforilare şi, prin urmare, de apariţia răspunsului celular, se pot clasifica în:

- proteinkinaze AMPc-dependente formate dintr-o subunitate catalitică şi o subunitate reglatoare. Fixarea AMPc pe subunitatea reglatoare disociaza complexul şi eliberează enzima catalitică;
- proteinkinaze GMPc dependente. Fixarea GMPc pe subunitatea reglatoare a enzimei determină activarea fără scindarea prealabilă a complexului;
- proteinkinaze calciu dependente. Sunt stimulate prin intermediul calmodulinei care se fixează pe enzimă în prezenţa ionilor de calciu (de exemplu, fosforilazkinaza, L-miozinkinaza);
- proteinkinaze de alte tipuri: s-a descris o proteinkinază activată de diacilgliceride şi fosfogliceride, în prezenţa unor cantităţi reduse de calciu. Există o proteinkinază ARN-stimulată, precum şi alte kinaze a căror reglare nu este deocamdată clarificată (caseinkinaza, piruvat-dehidrogenaz-kinaza).

Un alt mecanism de transmitere a semnalelor biologice, după activarea receptorilor membranari, constă în activarea sintezei de eicosanoizi. Unii dintre aceştia, şi mai ales cei generaţi pe calea lipooxigenazei, ar fi capabili să activeze guanilatciclaza şi să joace rol de ionofori naturali de calciu.

2. Receptorii pentru hormonii steroizi, localizaţi în citosol, sunt alcatuiţi din două componente, notate A şi B. După cuplarea cu hormonul steroid, complexul format migreaza în nucleu, unde componenta A se leagă la ADN, iar componenta B pe cromatină. Componenta B ar avea rolul de a marca regiunile din cromatină, adiacente genelor ce sunt reglate hormonal, direcţionând componenta A la situsul de acţiune, unde ea se leagă de ADN. După 10-15 minute se modifică activitatea polimerazelor ARN, iar după 2 ore se poate pune în evidenţă ARN-ul mesager şi proteina corespunzatoare codului său.

3. Receptorii muţi (acceptori) sunt receptorii la care, în urma cuplării specifice a agonistului, nu se produce nici o modificare a funcţiilor celulare decelabilă prin metodele cunoscute astăzi.

Scanned with OKEN Scanner

Factori care modifică numărul de receptori

Există dovezi care atestă faptul că o serie de receptori situaţi la suprafaţa celulei scad numeric atunci când concentratia moleculelor stimulante creşte şi îi supune unei stimulări mai puternice şi mai îndelungate decât în mod normal. Invers, numărul receptorilor creşte dacă stimularea este mai redusă decât normal. Acest mecanism explică scăderea sensibilităţii la unele medicamente administrate cronic (sau timp scurt şi în doze mari), precum şi, creşterea sensibilităţii faţă de adrenalină şi noradrenalină a organelor la care s-a secţionat sau s-a blocat pe cale medicamentoasă inervaţia simpatică.

Nu se ştie dacă avem o creştere sau o scădere reală a numărului de receptori sau o trecere a receptorilor dintr-o formă inactivă într-o formă activă sau invers.

În cazul receptorilor pentru hormonii steroizi, o doză suficient de mare din steroidul corespunzător poate provoca translocaţia practic a tuturor receptorilor. O nouă doză administrată în faza în care nu se mai găsesc receptori în citoplasma ramâne ineficace.

În cazul unor funcţii ciclice, numărul receptorilor variază cu ciclul. Numărul de receptori pentru progesteron în uter este aproximativ de 16 ori mai mare în proestru decât în diestru. Creşterea numărului de receptori pentru progesteron e indusă prin mecanismul descris anterior de un alt hormon steroid, estradiolul. Astfel se explică variţia sensibilităţii uterului la hormoni şi alte medicamente în funcţie de faza ciclului şi lipsa sensibilităţii la progesteron în carenţa de estrogeni.

IV. Mecanisme bazate pe eliberarea unor substanţe active din depozitele celulare

Stimularea unor receptori dar şi traumatismele, arsurile, radiaţiile pot provoca eliberarea din celule a unor substanţe active care, la rândul lor, actionează asupra receptorilor altor celule din vecinătate sau aflate la distanţa, determinând reacţii locale sau generale. Fenomene puternice de eliberare pot provoca şi reacţiile Ag-Ac. Agenţii care produc direct eliberarea substanţelor active din de-

Scanned with OKEN Scanner

pozitele celulare (fără intervenţia unor factori de tip imunologic) se numesc eliberatori.

Efedrina, utilizată în terapie ca simpaticomimetic, eliberează noradrenalina depozitată în terminaţiile neuronilor adrenergici din tot organismul, consecinţă fiind stimularea receptorilor adrenergici de la nivelul sinapselor respective. Alteori, eliberarea este un fenomen nedorit, ce provoacă un efect advers. Administrarea curarei, în cadrul unei anestezii chirurgicale, eliberează la unele persoane histamina din mastocite, în măsură suficientă pentru a provocă bronhospasm şi o scădere a presiunii arteriale.

Importanţa recunoaşterii chimice pentru farmacologie şi biologie în general

Proprietatea recunoaşterii chimice bazate pe complementaritatea structurilor a două molecule nu o găsim numai la receptori şi enzime, ci este un mecanism larg folosit de materia vie. Este utilizat de organe de simţ (olfactiv, gustativ), pentru cuplarea apoenzimei cu coenzima, reacţiile Ag-Ac, transportul activ prin membrană, cuplarea proteinelor de transport sanguine cu substanţele ce le transportă fiziologic (de exemplu, hormoni) sau cu medicamentele.

Asemănătoare cu proteinele de transport sunt structurile fixe, celulare, care cuplează cu moleculele circulante (cu rol fiziologic, medicamente şi altele), fără ca, în limitele cunoştinţelor actuale, cuplarea să ducă la un transfer de informaţie. Asemenea molecule se numesc şi receptori muţi, numire care nu trebuie să ne inducă în eroare, fiindcă această moleculă are numai proprietăţi de ligand, aşa cum întâlnim des în chimie, dar nu are proprietăţile specifice receptorului. La unele medicamente receptorii muţi pot lega o parte din doză de medicament administrată, reducând efectul.

Sinteza proteică realizată cu ARN-mesager şi ARN de transport este bazată tot pe recunoaşterea chimică.

Ideea unei configuraţii spaţiale complementare, care să explice interacţiunea substanţelor active cu materia vie, a fost avansată prima oară în 1894 de către marele chimist Emil Fischer, în teoria "cheie-broasca". În 1851, Linus Pauling afirma că: "o complementaritate de un fel oarecare în structura moleculară, este responsabilă de specificitatea biologică în general".

Scanned with OKEN Scanner

V. Substanţe cu acţiune relativ specifică prin formarea de legături covalente

Substanţele care circulă în mod fiziologic în organism şi majoritatea medicamentelor formează cu enzimele sau receptorii legături reversibile.

Există însă şi substanţe care formează cu structurile biologice legături covalente care, având o energie de legatură mare (de aproximativ 100 kcal/mol), sunt practic ireversibile la temperatura corpului.

Substanţele care formează legături covalente cu receptorii sau enzimele pot· activă sau inactivă respectivele structuri, dar duc totdeauna la distrugerea lor.

1. Compuşii organici fosforici, concepuţi iniţial ca toxice de luptă şi utilizaţi curent ca insecticide, blochează ireversibil cholinesteraza.

2. Phenoxybenzamina se leagă ireversibil şi cu un grad mare de specificitate de receptorii pentru noradrenalina, realizând o blocadă simpatică de lungă durată (până când sunt formaţi noi receptori).

3. Alfaneurotoxinele din veninurile de cobră *Bungarus multicinetus* se leagă de receptorii pentru acetilcholina, blocând ireversibil transmisia neuromusculară.

4. În cazul substanţelor alchilante, se deosebesc mai multe variante:

- unele, ca etil-metan-sulfonatul, donează o grupă alchilică care se leagă covalent la atomul de azot din poziţia 7 a moleculelor de guanidina din lanţul ADN. Prezenţa grupei fixate provoacă alterări la replicarea lanţului, consecinţa fiind apariţia de mutaţii (fig. 6):

Scanned with OKEN Scanner

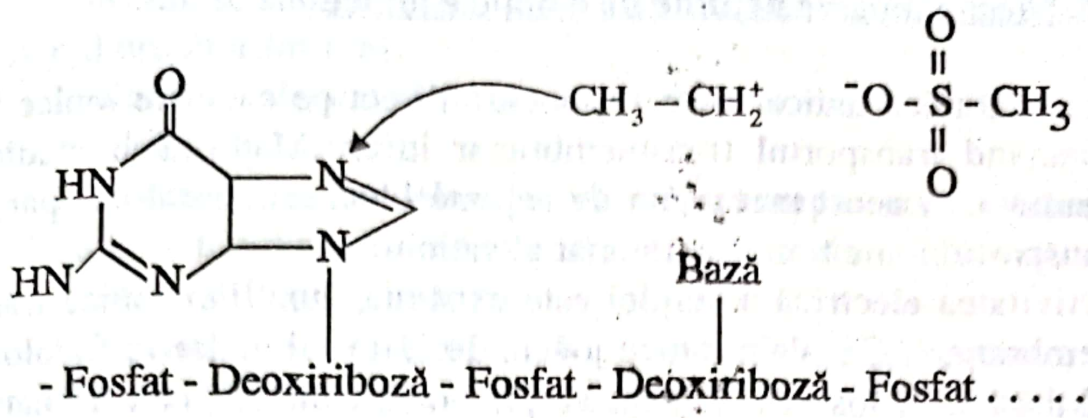


Fig. 6. Alchilarea guaninei din ADN cu etil-metan-sulfonat

- agenţii alchilanţi bifuncţionali formează legături covalente la ambele capete ale moleculei, formând punţi între două lanţuri ADN sau între două puncte ale aceluiaşi lanţ de ADN sau de aminoacizi (fig. 7):

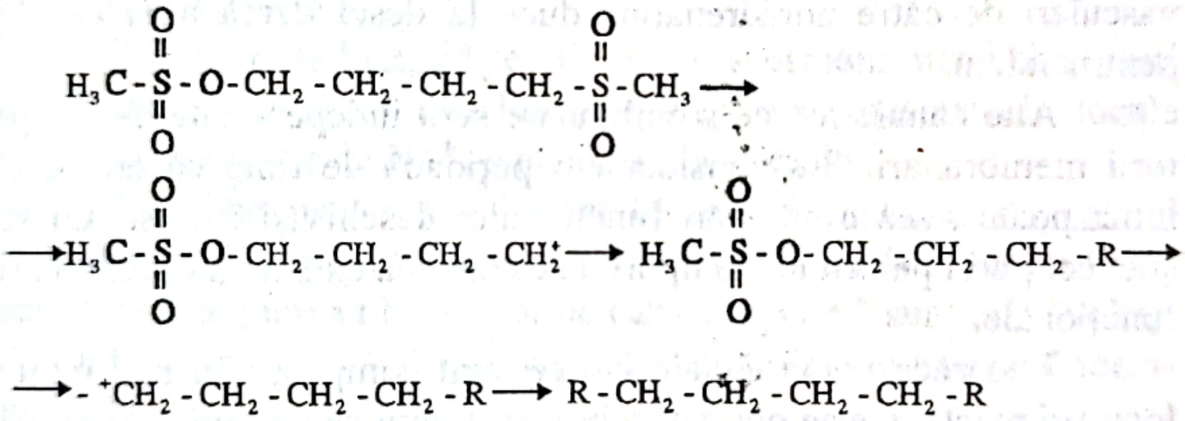


Fig. 7. Alchilare printr-un agent bifuncţional (Busulfan®)

- unii agenţi alchilanţi, ca azot-iperita, sunt relativ nespecifici şi formează legături covalente cu numeroase grupe funcţionale de pe proteine şi acizi nucleici (fig. 8):

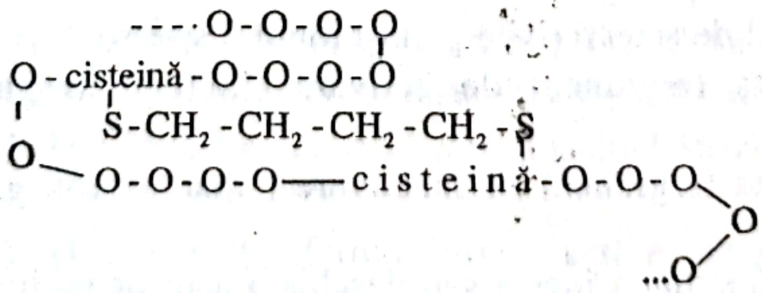


Fig.8. Formarea unei legături intramoleculare într-o proteină, cu Busulfan®, alchilarea operându-se la grupele "-SH-" ale moleculelor de cisteină

Scanned with OKEN Scanner

VI. Mecanisme de acţiune pe canalele ionice

Unele medicamente acţionează direct pe canalele ionice influenţând transportul transmembranar ionic. Majoritatea medicamentelor cu acest mecanism de acţiune blochează total sau parţial transportul ionic transmembranar al cationilor.

Activitatea electrică a celulei este expresia fluxurilor ionice transmembranare. Canalele ionice joacă, deci, un rol major în fiziologia celulară şi în însăşi existenţa vieţii. Toate canalele sunt de natură proteică şi au o anumită specificitate pentru anumiţi ioni. Pentru unii ioni există mai multe tipuri de canale ionice transmembranare.

Unele canale ionice sunt direct legate de unii receptori membranari. Astfel, există canale de Na^+ cuplate cu receptorii membranari pentru acetilcholina. Aceste canale se deschid în momentul cuplării receptorului cu agonistul său. Stimularea α-receptorilor vasculari de către noradrenalină duce la deschiderea unor canale pentru calciu.

Alte canale ionice membranare sunt independente de receptorii membranari. S-a considerat o perioadă de timp că un canal ionic poate avea două stări funcţionale: deschis şi închis. Azi se ştie, cel puţin pentru unele tipuri de canale, că există mai multe stări funcţionale.

Deoarece unele canale ionice sunt compuse din mai multe locusuri reactive, este posibil ca blocarea unui canal ionic să se facă de către substanţe ce se leagă în locuri diferite din structura canalului.

Se consideră ca un canal ionic (cel mai studiat şi luat de model este cel de Na+) are cel puţin trei regiuni importante funcţionale:

- filtrul de selectivitate pentru ionul respectiv;
- poarta (regiunea) de activare ("activation gate") numită m-gate;
- poarta (regiunea) de inactivare ("inactivation gate") numită h-gate.

După situaţia închis sau deschis a acestor regiuni pot exista mai multe stări funcţionale ce se corelează strâns cu fenomenele bioelectrice membranare.

Scanned with OKEN Scanner

Se cunosc substanţe active ce deprimă transportul transmembranar al următorilor ioni:

1. blocante ale canalelor de Ca^{2+} (de exemplu, Nifedipina, Verapamilul, Diltiazemul);
2. blocante ale canalelor de Na^{+} (de exemplu, antiaritmicele de clasa I - Chinidina, Procainamida, Disopiramida -blochează canalele de Na^{+} voltaj-dependente);
3. blocante ale canalelor de K^{+} (derivaţii de sulfoniluree, ca de exemplu Clorpropamida, blochează canalele de K^{+}, ATP-dependente);
4. blocante ale canalelor de Cl^{-} (Picrotoxina blochează canalele ionice pentru Cl^{-} asociate cu receptorul GABA-A);
5. blocante ale mai multor tipuri de canale.

În legatură cu blocarea canalelor de Na+, se ştie că toxinele lipofile (de exemplu, batrachetoxina, veratidina etc.) afectează atât m-gate cât şi h-gate.

Toxinele polipeptidice ale unor scorpioni nord-americani afectează situsul 5 al canalului de Na^{+}, iar anestezicele locale blochează canalele de Na^{+}, legându-se la situsul 6.

Canalele pentru Ca^{2+} sunt blocate de antagoniştii calcici (Nifedipina, Verapamilul, Diltiazemul, etc.). Canalele pentru Ca^{2+} sensibile la acţiunea blocanţilor de canale de Ca^{2+} sunt cele "voltaj-dependente" (se deschid sub acţiunea variaţiilor de potenţial membranar).

Existenţa unor canale pentru Ca^{2+} cuplate cu unii receptori membranari este demonstrată pentru α-receptorii vasculari stimulaţi de noradrenalina, pentru unii receptori histaminici şi serotoninici (dar problema e încă discutată).

Canalele pentru calciu au o structură glicoproteică şi sunt formate probabil din trei subunităţi: α, ß şi γ. Există variaţii în ceea ce priveşte structura canalelor pentru calciu (cele din muşchiul neted au GM de 278000 δ, iar cele din muşchiul striat au GM de 210000 δ).

Există şi substanţe farmacologic active care activează canalele ionice (de exemplu, Muscimolul activează canalele ionice pentru Cl^{-} şi determină inhibiţie postsinaptică).

Scanned with OKEN Scanner

VII. Mecanisme care acţionează direct asupra aparatului genetic al celulei

Unele medicamente acţionează direct pe acizii nucleici ADN sau ARN, influenţând informaţia genetică şi transmiterea acesteia.

1. Astfel, Ciclofosfamida (un agent antineoplazic alchilant) acţionează realizând nişte legături între nucleotide alăturate prin intermediul unor parţi din molecula de ciclofosfamida.

2. Porţiunea clor-etil din structura derivaţilor de nitrozouree (Carmustina, Lomustina, Semustina) alchilează ADN-ul.

3. Bleomicinele (A_2 si B_2) se intercalează în structura lanţului de nucleotide ale ADN-ului.

VIII. Medicamente care acţionează formarea de "pori" la nivelul membranei celulare

În urma activării complementului se formează un complex care realizează un "por" la nivelul membranei celulare bacteriene, determinând astfel o deteriorare a integrităţii morfofuncţionale celulare.

În acelaşi mod acţionează asupra membranei hepatocitului toxinele ciupercilor *Amanita muscaria*, în cazul intoxicaţiilor respective. Dintre medicamente, Nistatinul (antifungic) acţionează prin realizarea unui "por" la nivelul peretelui fungic. Dar, în acelaşi timp, Nistatinul acţionează în acelaşi mod şi asupra celulei umane, ceea ce explică gradul mare de toxicitate al medicamentului.

IX. Medicamente care acţionează prin captarea de radicali liberi

Este cunoscut faptul că radicalii liberi (de exemplu, de tipul ionului superoxid) agresionează celulele, determinând grave distrucţii celulare. La nivelul organismului există substanţe endogene

Scanned with OKEN Scanner

care au rolul de a capta radicalii liberi (de exemplu, vitamina E). Se fac cercetări pentru a obţine substanţe farmacologic active care să acţioneze prin captarea de radicali liberi.

RELAŢIA STRUCTURĂ-EFECT

Faptul că substanţe asemănătoare din punct de vedere chimic au efecte biologice asemănătoare a fost observat încă înainte de apariţia noţiunii de receptor.

La începutul deceniului al V-lea din secolul trecut, James Blake (1815-1893) a aratat, că la o serie de săruri, activitatea biologică creşte odată cu creşterea greutătii atomice a elementelor izomorfe ce le alcătuiesc. Observaţia este cu atât mai remarcabilă şi pentru biologie şi pentru chimie, cu cât a fost facută mult inainte de publicarea lucrărilor lui Mendeleev asupra periodicităţii elementelor.

Ipoteza unei relaţii între structura şi efect a fost dintre cele mai fecunde în farmacologie. Corelaţiile au devenit tot mai strânse pe măsură ce structurile chimice au putut fi reprezentate spaţial şi a fost cunoscută repartiţia sarcinilor lor electrice. Ipoteza aceasta a influenţat şi a fost influenţată de progresele în domeniul cunoaşterii receptorilor şi enzimelor, a fost verificată în practică, pe baza ei fiind concepute foarte multe dinte medicamentele folosite în prezent, iar, în final, ipoteza a devenit un adevăr ştiinţific demonstrat.

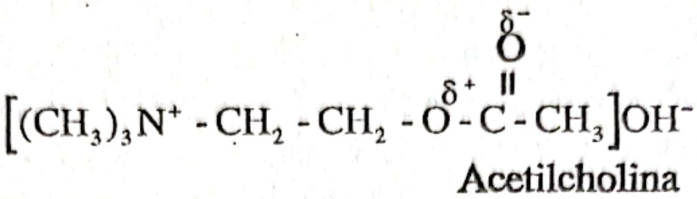
Cunoaşterea receptorilor permite să înţelegem de ce modificări, până la o anumită limită a unei molecule, duc la substanţe cu acţiune similară, iar depăşirea limitei, la antagonişti şi substanţe inactive.

Succese foarte mari s-au obţinut în crearea de medicamente noi, atunci când mesagerul chimic natural sau enzima şi substratul natural sunt cunoscute şi oferă punctul de plecare pentru realizarea de variante.

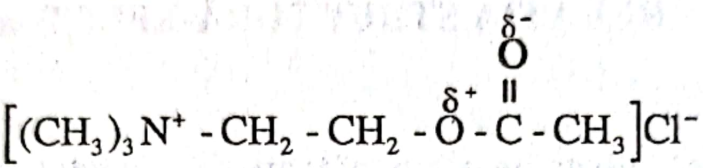
Scanned with OKEN Scanner

Exemple de modificări ale structurilor moleculare:

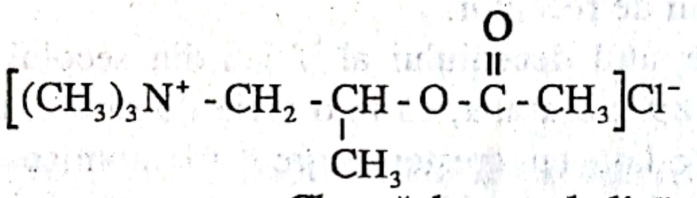
1. Pornind de la Clorura de Acetilcholină se obţine clorură de metacholină (fig. 9):



Acetilcholina



Clorură de Acetilcholină



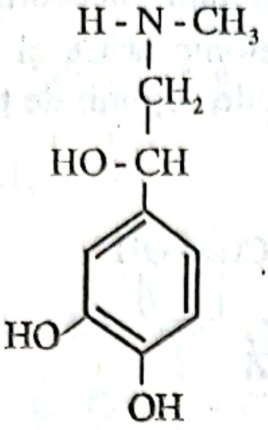
Clorură de metacholină

Fig.9. Acetilcholina. Metacholina

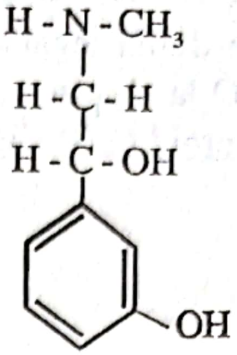
Metacholina (parasimpaticomimetic cu acţiune directă) a fost primul ester sintetic al colinei, realizat prin introducerea unei grupări metilice în imediata apropiere a atomului unde Ach E operează scindarea moleculei. Gruparea adaugată îngreuează accesul enzimei la punctul critic al moleculei. Modificarea configuraţiei în zona în care o molecula suferă acţiunea enzimatică se numeşte <u>împiedicare sterică</u>.

2. Pornind de la Adrenalină se obţine Phenylephrină (fig. 10):

Scanned with OKEN Scanner



Adrenalina

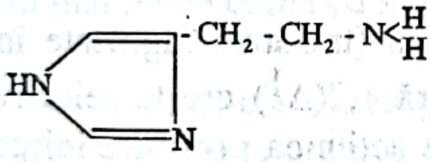


Phenylephrina

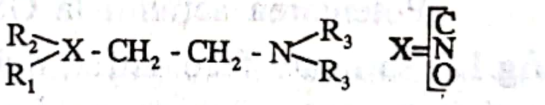
Fig.10. Adrenalina. Phenylephrina

Phenylephrina diferă de Adrenalina prin lipsa hidroxilului fenolic din poziţia 4. Acţiunea Phenylephrinei este aproape pur α-stimulantă. Efectul este predominant direct, în mică masură produce şi eliberarea de noradrenalina.

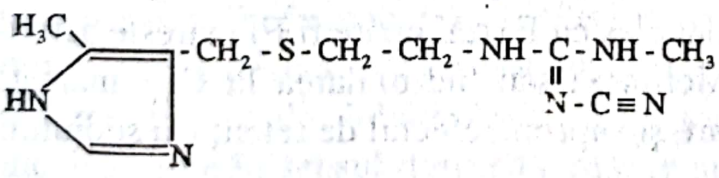
3. În cazul antihistaminicelor se constată asemănări între structura acestora şi cea a histaminei (fig. 11):



Histamina



Structura generală a antihistaminicelor anti-H_1



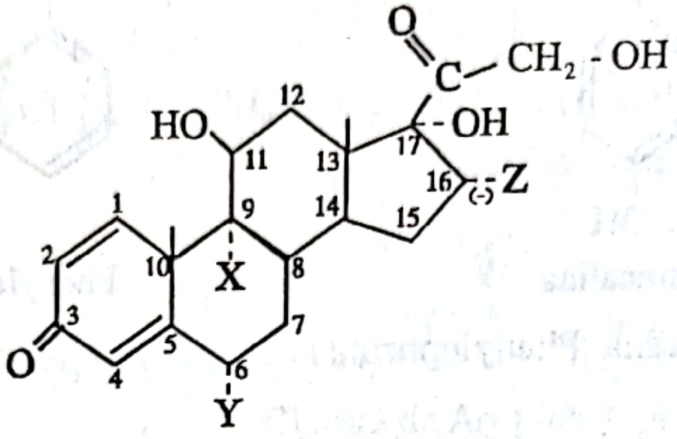
Cimetidina (Antihistaminic anti-H_2)

Fig.11. Histamina. Antihistaminicele

Aşa cum este de aşteptat în cazul inhibitorilor competitivi, vom găsi asemănări între structura chimică a antihistaminicelor şi a histaminei. La majoritatea antihistaminicelor se regăseşte un lanţ foarte asemănător cu lanţul lateral al H_1, la anti-H_2 un nucleu identic sau foarte apropiat de nucleul imidazolic al histaminei.

Scanned with OKEN Scanner

4. Un alt exemplu este întâlnit la hormonii glicocorticosteroizi, unde dubla legatură 4,5 (Δ), oxigen cetonic la C_3 şi prezenţa OH sau O la C_{11} sunt elemente indispensabile acţiunii de tip glicocorticosteroid (GS) (fig. 12):



Glucocorticosteroid

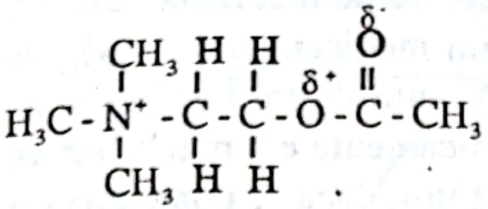
Fig.12. Structura Glucocorticosteroizilor

Prezenţa α-OH la C_{17} şi OH la C_{21} condiţionează o bună activitate antiinflamatoare, absenţa nu suprimă, dar reduce foarte mult activitatea antiinflamatoare.

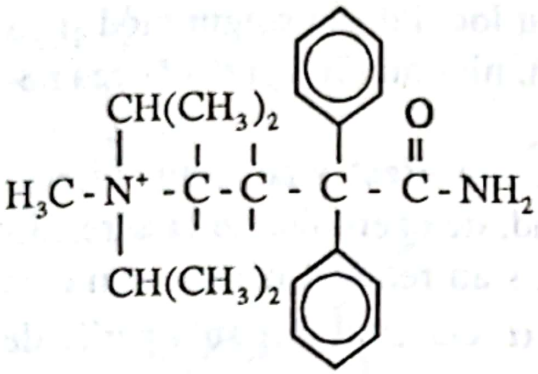
Potenţarea acţiunii la GS de sinteza (trăsături îngrosate în fig.12) se poate face astfel: dubla legatură 1,2(Δ^1) creşte selectiv activitatea antiinflamatoare şi prelungeşte acţiunea prin încetinirea metabolizării. Halogenul la C_9 (αX poate fi F sau Cl) potentează toate activităţile GS. La compuşii Δ_1, substituirea la C_6 cu metil (αY poate fi CH_3), dar mai ales cu F (αY poate fi F) măreste activitatea antiinflamatoare. Metilarea sau hidroxilarea la C_{16} măreşte activitatea antiinflamatoare şi suprimă efectul de retenţie a sodiului.

Când sunt cunoscute mesagerul chimic sau enzima şi substratul ei natural, avem şi bune informaţii asupra situsurilor receptorului, avem şi cele mai mari şanse de a prevedea corect efectele moleculei de plecare. De exemplu, cuplarea unui antagonist competitiv al Ach (Isopropamida) cu receptorul pentru Ach (fig.13):

Scanned with OKEN Scanner



Acetilcholină



Isopropamida (antagonist competitiv al Acetilcholinei)

Fig. 13. Reprezentarea schematică a cuplării unui antagonist competitiv al Ach (Isopropamida) cu receptorul pentru Ach.

Capătul moleculei ce conţine atomul de azot cuaternar este foarte asemănator cu Ach şi ocupă situsul de afinitate, capătul opus, mult diferit din punct de vedere al conformaţiei spaţiale şi electrice, nu mai poate cupla cu situsul de activitate.

Atunci când mesagerul natural nu este cunoscut, nu ştim cât diferă de forma optimă reperul de care dispunem. Uneori nu este cunoscut nici rolul fiziologic al receptorului şi nu ştim dacă reperul ales este un agonist sau antagonist, cum se întâmplă cu unii agenţi neuro- sau psihofarmacologici. (Pentru unele substanţe considerate iniţial excitante s-a demonstrat ulterior că sunt inhibitori ai unor sisteme neuronale inhibitoare). Aici şansele de a realiza noi medicamente în sensul dorit sunt mai reduse. Prin studiul mecanismelor de acţiune a medicamentelor s-au evidenţiat numeroşi receptori ai căror mediatori naturali nu sunt încă bine cunoscuţi.

Relaţia structură - efect şi selectivitatea medicamentelor

În general, agenţii farmacologici au acţiuni multiple, fiindcă pot influenţa mai multe enzime (ei prezintă mai puţin o specificitate calitativă, cât o selectivitate cantitativă) sau mai multe tipuri de receptori. Dar pentru terapie, avem de obicei nevoie de o singura acţiune, celelalte fiind nefolositoare (acţiuni secundare sau nocive

Scanned with OKEN Scanner

sau efecte adverse). De aceea, spre deosebire de medicina veacurilor trecute care avea ca ideal găsirea unui medicament care să vindece toate bolile ("panaceul universal"), unul dintre idealurile farmacologiei moderne este găsirea de medicamente cât mai selective, care să aibă un număr cât mai mic de acţiuni, dacă se poate una singură, să acţioneze numai într-un singur loc, într-un singur mod şi pe o durată care să nu fie nici mai scurtă, nici mai lungă decât cea necesară.

Prin cercetarea relaţiilor structură efect s-au putut disocia acţiunile multor medicamente. Plecând, de exemplu, de la adrenalina, care acţionează pe receptori alfa, s-au realizat medicamente ce stimulează selectiv numai receptorii α sau unul din subtipurile de receptori α, precum şi antagonişti competitivi, medicamente mult mai utile şi mai larg folosite decât adrenalina (de exemplu: efedrina, etilefrina -simpaticomimetice vasocostrictoare pentru administrare sistemică).

RELAŢIA DOZĂ - EFECT

Doza este o noţiune inseparabilă de cea de medicament; în funcţie de doză o substanţă poate avea acţiune terapeutica, acţiune toxică sau acţiune locală.

Relaţia dintre doză (respectiv concentraţia) unei substanţe active şi efectul produs este o funcţie caracteristică pentru fiecare substanţa şi poate fi reprezentată sub forma unei curbe într-un sistem cartezian în care pe abscisa este reprezentată concentraţia (sau o funcţie a ei, de obicei logaritmul zecimal), iar pe ordonata efectul (foarte des reprezentat ca procent din efectul maxim posibil).

Reprezentarea în acest sistem de coordonate are şi avantajul că pentru diverse diluţii ale unei substanţe curbele doză -efect sunt paralele (fig. 14).

Scanned with OKEN Scanner

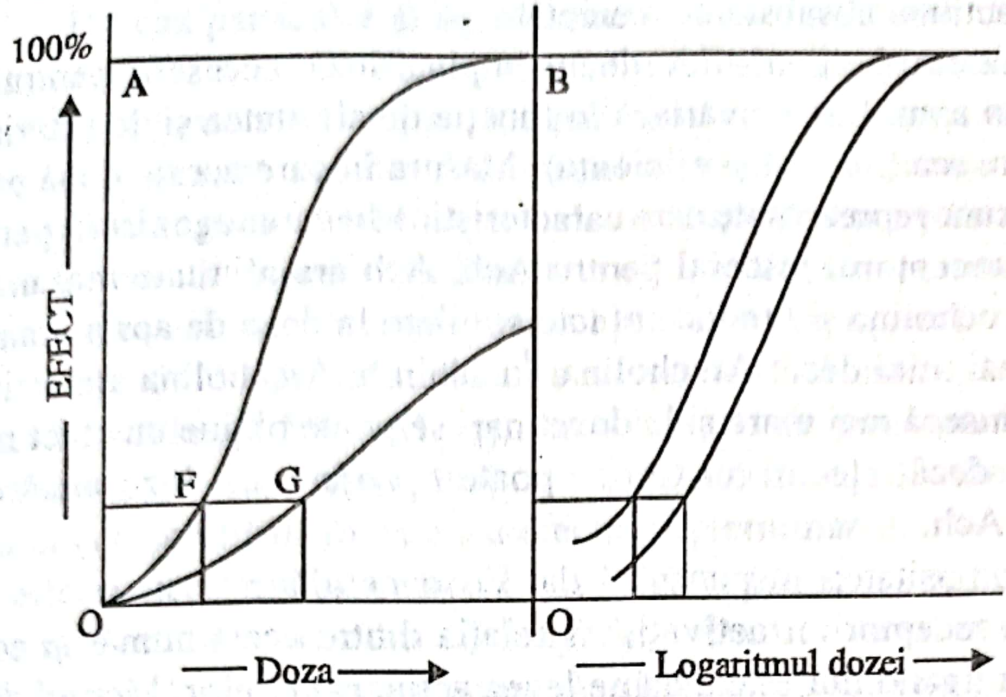


Fig.14. Relaţia doză-efect

În A sunt reprezentate pe aceeaşi abscisă dozele. OF reprezintă relaţia doză - efect procentual pentru o soluţie cu concentraţia 2 M, curba OG reprezintă aceeaşi relaţie pentru o soluţie de 2 ori mai diluată (concentraţia M). Cele două curbe au inclinaţii diferite.Aparent curba doză - efect este cu atât mai plată, cu cât soluţia este mai diluată. În B pe abscisă dozele sunt reprezentate în scară logaritmică. Curbele de concentraţie diferită a aceleiaşi substanţe au aceeaşi formă şi sunt paralele.

Relaţii direct proportionale între doză şi efect sunt rar întâlnite, mai frecvent efectul este proporţional cu logaritmul dozei, caz în care curba are un aspect de obicei sigmoid.

Prezentarea unei curbe doză - efect nu este edificatoare decât dacă este însoţită de prezentarea tuturor datelor experienţei. De exemmplu, curba doză - efect pentru Ach este diferită după cum se lucrează pe ventriculul izolat de broască, muşchiul drept abdominal de broască, frecvenţa cordului de pisica în situ, scăderea presiunii arteriale la pisică eserinizată etc. Pe acelaşi organ, de la aceeaşi specie, curbele pot fi diferite în funcţie de efectul urmărit.

Scanned with OKEN Scanner

Relaţiile dintre doză şi efect variază în funcţie de mecanismul de acţiune al substanţei cercetate.

În cazul agoniştilor de exemplu, doza necesară pentru a obţine un anumit efect variază în funcţie de afinitatea şi de activitatea intrinsecă (numită şi eficienţă). Măsura în care aceste două proprietăţi sunt reprezentate este caracteristică fiecărui agonist în parte. Faţă de receptorul visceral pentru Ach, Ach are afinitate mai mare decât Arecholina şi produce efecte similare la doze de apromimativ 10 ori mai mici decât Arecholina. În schimb, Arecholina are activitate intrinsecă mai mare şi la doze mari se poate obţine un efect mai puternic decât efectul maxim ce poate fi obţinut cu doze oricât de mari de Ach.

Intensitatea răspunsului dat de o celulă este în relaţie cu numărul receptorilor activaţi, iar relaţia dintre acest număr şi concentraţia ligandului este dată de legea acţiunii maselor. Meritul de a fi aplicat legea acţiunii maselor la relaţia doză - efect revine în mare măsură lui A.J.Clark (1885-1941). Pentru obţinerea răspunsului maxim pare să nu fie necesară activarea tuturor receptorilor, rămânând neocupate un număr de aşa numiţi "receptori de rezervă". Cel puţin în unele cazuri, ca de exemplu acţiunea Ach la sinapsa nerv - muşchi striat, efectul pare proporţional cu frecvenţa cu care sunt stimulaţi receptorii pe unitatea de timp. Pentru a menţine muschiul contractat, Ach este cuplată şi decuplată continuu de pe receptor cât timp durează contracţia. Până în prezent nu posedăm o teorie care să explice satisfacator toate variantele cunoscute în cadrul relaţiei doză efect. Curbe cu proporţionalitate doză - efect obţinem în special cu substanţe ce interacţionează reversibil cu receptori sau enzimele. La alte substanţe, de exemplu digitoxina, Stricnina intevine un efect de cumulare, nu avem proporţionalitate între doză şi efect dar avem o relaţie tipică între doză şi timp de acţionare pe de o parte şi efect pe de alta.

La substanţe care se leagă inversibil putem să nu avem efecte imediate (de exemplu, alchilante folosite în terapia tumorilor, substanţe cancerigene ş.a.), ci după un timp de câteva zile sau săptămâni, efectul să apară brusc. Aici s-a pus în discuţie o cumulare nu a substanţelor, ci a efectelor.

Scanned with OKEN Scanner

Indicele terapeutic

Un caz particular al curbei doză - efect este curba doză -letalitate. La mai multe loturi de animale se administrează doze diferite (fiecare lot primeşte o singură doză) din substanţa cercetată şi se înregistrează procentul animalelor moarte la fiecare lot. Cu ajutorul unor metode speciale se calculează apoi doza ce corespunde unui anumit procent de letalitate. Toxicitatea experimentală a substanţelor este de obicei exprimată prin doza pe kg/corp necesară să omoare 50 % din animalele ce ar primi-o. Această doză este numită doză letală 50 % (DL_{50}), fiind însoţită de precizarea căii de administrare, speciei şi tulpinei de animal folosite şi de alte date în legatură cu condiţiile în care s-a efectuat determinarea.

Doza ce provoacă efectul util la 50 % dintre animalele testate se numeşte doza eficace 50 % (DE_{50}). Pentru a evalua riscurile ce le prezintă administararea unui medicament, trebue să ştim în ce raport se află DE_{50} cu DL_{50}.

Raportul DL_{50}/DE_{50} este numit indice terapeutic sau factor de siguranţă.

Cu cât acest indice este mai mare, cu atât medicamentul respectiv este mai uşor de utilizat de către medici şi mai lipsit de riscuri pentru bolnav.

În clinică nu putem determina doze letale. La om, curba letalităţii este înlocuită cu o curbă urmărind raportul dintre doză şi apariţia unui efect advers (efect toxic), astfel ales încât provocarea lui să nu pună în pericol sănătatea loturilor de bolnavi pe care se face determinarea.

În clinică, indicele terapeutic va rezulta din raportul DT_{50}/DE_{50}. Pentru că în clinică suntem interesaţi să obţinem efectul terapeutic la cât mai mulţi bolnavi (iar dacă se poate, la toţi), şi cât mai puţine efecte toxice, se mai foloseşte şi raportul DT_{50}/DE_{50}.

Indicii terapeutici ai medicamentelor variază mult. În cazul Atropinei doza uzuală este de 1 mg la un adult şi au putut fi salvate persoane care au ingerat din greşeală 1000 mg. În cazul tonicelor cardiace însă, indicele terapeutic este extrem de mic, de obicei 2-3 (în unele cazuri fiind 1,5), existând şi bolnavi la care efectele adverse legate de doză apar la doze mai mici decât dozele eficiente. Aceasta explică marea frecvenţă a intoxicaţiilor cu tonicardiace.

Scanned with OKEN Scanner

Este important de ştiut că pentru a putea aprecia indicele terapeutic real al unei substanţe nu este suficient să cunoaştem DE_{50} şi doza toxică 50 % (DT_{50}), ci curbele de eficacitate şi toxicitate în totalitatea lor.

În fig. 15, curbele Ae şi At reprezintă relaţia doză - efect şi doză - toxicitate pentru substanţa A. Pentru substanţa B avem respectiv curbele Be şi Bt. DE_{50} pentru substanţa A este de 100 ori mai mică decât DT_{50} şi acelaşi lucru este valabil şi pentru B. Cu toate că au acelaşi indice terapeutic, posibilitatea de utilizare a celor 2 substante nu este câtuşi de puţin aceeaşi .

Dacă administrăm o doză cu eficacitate 90 % vedem că este de aproximativ 10 ori mai mică la substanta A decât DT_{10} şi chiar decât DT_0, în timp ce la substanţa B, DE_{90} reprezintă o doza cu efect toxic pentru un număr considerabil de bolnavi. Deci un efect terapeutic maxim nu poate fi obţinut cu substanţa B, decât cu preţul unui procent important de efecte adverse.

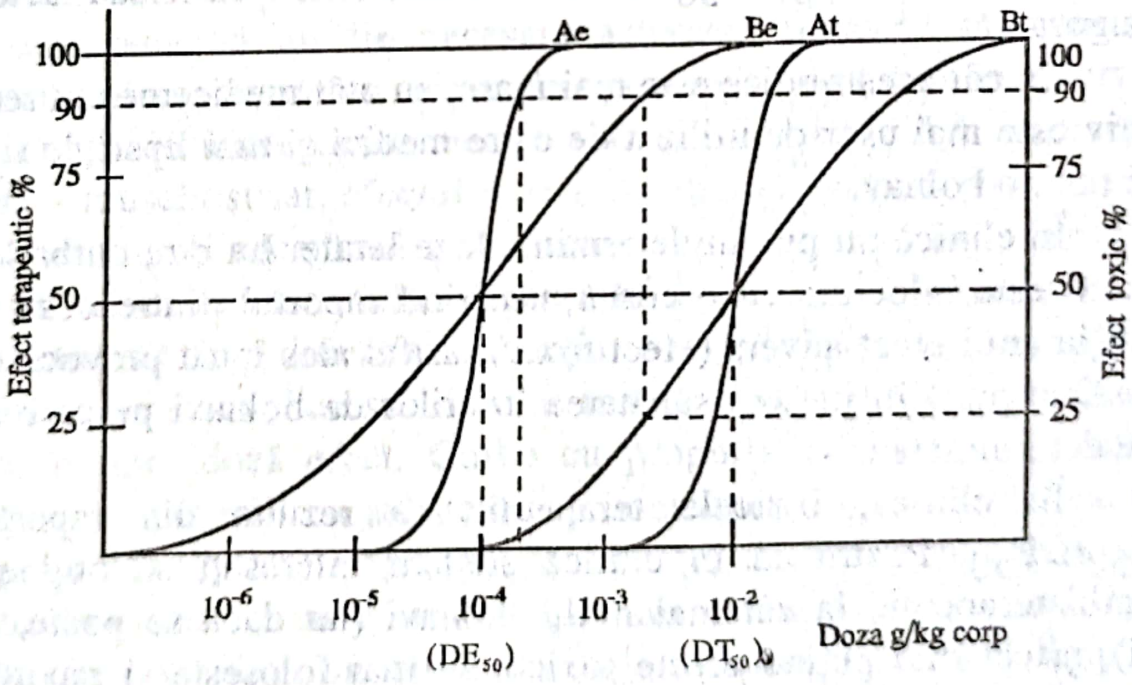


Fig.15. Exemplul a 2 substanţe la care riscul apariţiei efectelor toxice este mult diferit, cu toate că raportul DT_{50}/DE_{50} este identic.

Scanned with OKEN Scanner

SINERGISMUL ŞI ANTAGONISMUL MEDICAMENTELOR

În tratarea unui bolnav este deseori necesară administrarea mai multor medicamente. Ele pot să nu se influenţeze între ele, să acţioneze în acelaşi sens sau să acţioneze în sens contrar. Când acţionează în acelaşi sens, vorbim de sinergie medicamentoasă, când acţionează în sens contrar, de antagonism. Antagonismul poate fi:

1. Antagonism competitiv. Când un agonist şi un antagonist concurează pentru acelaşi receptor,sau un metabolit şi un antimetabolit pentru acelaşi situs al unei enzime putându-se deplasa unul pe celalalt, conform legii acţiunii maselor, antagonismul se numeşte competitiv.

2. Antagonism necompetitiv. În această categorie deosebim antagonisme cu mecanism diferit:

- Când antagonistul acţionează pe receptor, dar nu cuplează cu situsul de afinitate, ci cu un alt punct şi modifică conformaţia receptorului, astfel încât activitatea agonistului este redusă, se defineşte un antagonism allosteric (de exemplu, Gallamina este un antagonist allosteric pentru receptorii muscarinici). La fel şi în acţionarea simulatâ pe o enzimă. Aceeaşi situaţie se poate menţiona în modul de acţiune similar pe o enzimă.

- Când antagonistul se leagă inversibil de un receptor sau o enzimă.

- Când antagonistul influenţează o altă verigă a lanţului de evenimente celular declanşate de stimularea receptorului. De exemplu, agonistul, Ach, prin cuplarea cu receptorii de pe o suprafaţă a celulei, produce depolarizarea membranei şi contracţia celulei musculare netede. Papaverina acţionează pe o etapa ulterioară a procesului ce duce la contracţie, antagonizând efectul Ach şi relaxând muşchiul neted contractat.

3. Antagonism funcţional. Când antagonstul acţionează pe un alt receptor, sau pe un eveniment dintr-o secvenţă comandatâ de un alt receptor decât agonistul, dar pe acelaşi organ, antagonismul se numeşte funcţional. De exemplu Noradrenalina contractă muşchiul

Scanned with OKEN Scanner

neted vascular, stimulând receptorii α-adrenergici, iar Histamina relaxează acelaşi muşchi stimulând receptorii histaminici H1 şi H2 .

4. Antagonism fizic sau chimic. În acest tip de antagonism reacţia dintre agonist şi antagonist are loc direct, fără să fie necesară participarea structurilor celulare. De exemplu, cărbunele activat administrat oral ca antidot în otrăvuri, adsoarbe la suprafaţa sa (prin proces fizic) molecule din anumite substanţe toxice şi se elimină odată cu ele prin scaun. Hidroxidul de aluminiu ($Al(OH)_3$) reacţionează cu acidul clorhidric în stomac şi îl neutralizează (antagonism chimic folosit în terapia hiperacidităţii gastrice).

5. Relativ recent, a fost definit agonistul invers. Este cunoscut faptul că benzodiazepinele îşi exercită acţiunea în urma cuplării cu situsul pentru benzodiazepine al receptorului GABA-A. Ele acţionează ca agonişti ai acestui situs receptor, determinând anxioliza, hipnoza şi efecte anticonvulsivante. Asupra situsului pentru benzodiazepine al receptorului GABA-A îşi exercită acţiunea şi Imidazodiazepinele (antagonişti ai situsului receptor), care blochează în mod selectiv acţiunea benzodiazepinelor. Imidazodiazepinele nu blochează acţiunea altor sedative hipnotice, cum ar fi barbituricele, Meprobamatul sau etanolul. Ele par să fie antagonişti clasici şi pot fi aplicate în clinică şi în tratamentul intoxicaţiilor şi supradozărilor cu benzodiazepine. Un al treilea grup de liganzi ai acestui situs de pe receptorul GABA-A, este reprezentat de beta-carboline. Aceste molecule pot bloca efectele agoniştilor benzodiazepinici, produc chiar efecte ca: reacţia anxioasă, activitatea preconvulsivantă şi convulsii. Aceşti liganzi au fost numiţi "agonişti inverşi" şi sunt studiaţi pentru rolul lor posibil de mediatori endogeni naturali ai răspunsurilor anxioase.

Sumarea şi potenţarea

În cadrul sinergismelor deosebim posibilitatea ca efectele să fie aditive (efect de sumare), sau să fie mai mari decât suma efectelor determinate de fiecare medicament în parte (posibilitate numită potenţare).

În 1909 Bürgi a arătat că medicamentele sinergice cu acelaşi loc de acţiune au efect aditiv, iar cele care acţionează în puncte diferite au efect de potenţare (Regula lui Bürgi).

Scanned with OKEN Scanner

Carbacholul şi Betanecholul acţionează ca agonişti pe receptorul pentru Ach, iar Atropina şi Butilscopolamina ca antagonişti pe acelaşi receptor. În ambelele cazuri efectul este aditiv.

Sulfamidele şi Trimetoprimul acţionează sinergic ca inhibitori ai sintezei de acid tetrahidrofolic bacterian, dar în puncte diferite ale lanţului metabolic respectiv. Sulfamidele acţionează prin competiţie de substrat cu acidul p-Aminobenzoic (PABA), în etapa formării complexului pteridina - PABA, Trimetoprimul intervine într-o etapă ulterioară, acţionând pe reductaza ce transformă acidul dehidrofolic în tetrahidrofolic. Cele două substanţe se potenţează.

În practica medicală potenţarea este un fenomen mai rar întâlnit decât sumarea. Pentru a putea afirma existenţa unei potenţări, trebuie cunoscută curba doză-efect. Pentru acelaşi medicament, curba poate avea porţiuni unde dublarea dozei să crească mai puţin decât de 2 ori efectul şi porţiuni unde efectul să crească mai mult de 2 ori. Ignorându-se acest lucru s-a afirmat de multe ori existenţa unei potenţări acolo unde nu erau decât sumări.

Să presupunem că două produse au o curbă doză-efect de tipul reprezentat în fig. 16:

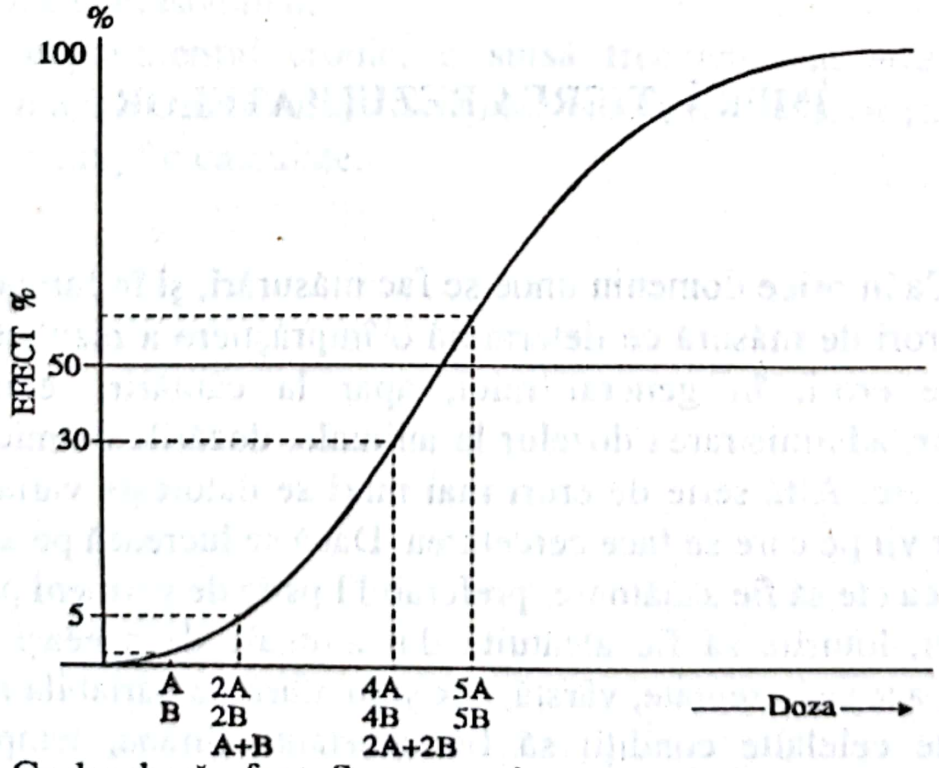


Fig.16. Curba doză-efect. Sumarea şi potenţarea

Doza A din produsul 1 şi doza B din produsul 2 sunt astfel alese încât produc acelaşi efect, de 2,5 % din efectul maxim posibil. Dacă dublăm doza, dozele 2A şi 2B produc un efect dublu (5 % din efectul maxim) şi egal cu cel produs de asocierea dozei A cu doza B. Avem deci un efect aditiv .Dacă vom asocia însă dozele 2A+2B, efectul este de 6 ori mai mare decât cel obţinut pentru A+B.

La prima vedere ar părea o potenţare, dar dacă raportăm rezultatele la curba doză-efect, vedem că şi doza 4A are efect de 6 ori mai mare decât 2A, respectiv 4B decât 2B. Deci creşterea mai mare decât dublul nu se datorează unei potenţări, ci formei curbei doză efect în zona dozelor folosite şi în realitate avem tot un efect aditiv. Ar fi trebuit ca efectul să crească şi mai mult, ca să putem vorbi de potenţare.

Dacă se ia o doza cu efect mai mare de DE_{50}, de exemplu, doza 5A sau 5B, asocierea 5A+5B dă un efect mai mic decât dublul, aparent o antagonizare, dar alegând o doză iniţială cu efect mai mare de DE_{50} nu mai este posibil ca la dublarea dozei să se mai obţină dublarea efectului.

ÎMPRĂŞTIEREA REZULTATELOR

Ca în orice domeniu unde se fac măsurări, şi în farmacologie există erori de măsură ce determină o împrăştiere a rezultatelor. O serie de erori, în general mici, apar la cântăriri, executarea soluţiilor, administrarea dozelor la animale, dozările chimice ce se execută etc. Altă serie de erori mai mari se datoreşte variabilităţii fiinţelor vii pe care se face cercetarea. Dacă se lucrează pe animale, trebuie ca ele să fie sănătoase, preferabil lipsite de germeni patogeni specifici, loturile să fie alcătuite din animale de aceeaşi rasă şi tulpină, aceeaşi greutate, vârstă, sex şi în afară de variabila măsurată, toate celelalte condiţii să fie constante (hrana, temperatura camerei unde stau animalele sau a laboratorului etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Cu cât loturile sunt mai puţin omogene, cu atât împrăştierea rezultatelor este mai mare şi cu atât este nevoie de mai multe animale pentru a obţine un rezultat asigurat statistic.

Animalul de experienţă este un instrument viu de măsură. Răspunsurile cele mai omogene se obţin cu prima generaţie de hibrizi obţinuţi prin încrucişarea a 2 linii pure. În linii mari, este nevoie de 6 ori mai puţine animale de bună calitate pentru a obţine un rezultat asigurat statistic decât atunci când se lucrează pe animale neselecţionate.

Împrăştierea rezultatelor este şi mai mare în farmacologia clinică. Specia umană, datorită nenumăratelor încrucişări şi adaptări la condiţii extrem de diferite de mediu suferite pe parcursul evoluţiei sale, este specia cu cea mai mare variabilitate, la aceasta adăugându-se variaţiile datorate bolii tratate şi întregului trecut patologic al cazului cercetat.

Factorii externi ce pot trece uneori neobservaţi pot fi surse importante de eroare. De exemplu, DL_{50} pentru Metamfetamina la şoareci este 150 mg/kg la o temperatură a laboratorului de 25°C şi de 40 mg/kg la o temperatură de 30°C (o creştere de aproape 4 ori a toxicităţii, pentru o variaţie de temperatură care pentru un necunoscător ar părea neînsemnată.

În experimentul cronic, o sursă frecventă de erori sunt carenţele nutritive minerale, vitaminice etc, datorate unor raţii alimentare neştiinţific calculate.

Scanned with OKEN Scanner

FARMACOCINETICA

Pentru a-şi exercita efectele, agenţii farmacologici trebuie să ajungă de la locul de aplicare la locul de acţiune. Accesul este direct numai dacă locul de acţiune se află la suprafaţa pielii sau a anumitor mucoase. În celelalte cazuri trebuie străbătut un drum ce începe cu faza de resorbţie, continuă cu transportul şi sfârşeşte odată cu distribuirea în ţesuturi. În paralel sau în continuarea acestei faze, unii agenţi farmacologici sunt metabolizaţi şi, în final, marea majoritate sunt eliminaţi, fie că au suferit sau nu modificări chimice.

Dacă atingerea locului de acţiune este condiţionată de trecerea prin sistemul circulator, terapia se numeşte sistemică, în caz contrar se numeşte terapie locală.

I. TRANSPORTUL MEDICAMENTELOR

1. Transportul medicamentelor la nivel plasmatic

Transportul se face în plasmă sub forma liberă sau legată de proteine. Gradul fixării medicamentelor de proteinele plasmatice este foarte diferit:

- legare în proporţie de 1 % (Fenobarbitalul);
- legare 2 % (Strofantina G);
- legare 50 % (Carbenicilina);
- legare 65 % (Cefalotina);
- legare 98 % (Diazepamul);
- legare 99 % (fenilbutazona).

Pentru medicamentele acide, albuminele serice sunt transportorul major.

Scanned with OKEN Scanner

Medicamentele bazice se leagă de alte fracţiuni proteice plasmatice:

- Chinidina se leagă de albumină, lipoproteine, α_1-glicoproteine acide;
- Imipramina, Clorpromazina, Dipiridamolul, Propranololul se leagă de α_1-glicoproteine acide.

Modificările de compoziţie plasmatică prezintă importanţă pentru transportul medicamentului (de exemplu, în afecţiunile inflamatorii, fracţia liberă a Propranololului plasmatic poate creşte de 3-4 ori).

Există şi proteine plasmatice care leagă relativ specific unele medicamente. De exemplu, transcortina leagă coticosteroizii plasmatici.

În lichidul cefalorahidian (L.C.R.) concentraţia medicamentelor este foarte variabilă faţă de concentraţia plasmatică a aceluiaşi medicament. De exemplu, pentru Fenitoină, raportul concentraţie L.C.R./concentraţie plasmatică este egal cu 0,1, în timp ce pentru Fenobarbital acest raport este egal cu 0,43.

Unele medicamente se dislocuiesc reciproc de pe proteinele plasmatice de care sunt legate. Este cazul medicamentelor ce se leagă la acelaşi situs de o proteină sanguină. Deplasarea este funcţie de concentraţie şi afinitate. De exemplu, Fenilbutazona dislocuieşte Warfarina (anticoagulant oral), ceea ce poate duce la hemoragii. Există şi fenomene inverse (de exemplu, Tetraciclina creşte legarea de proteinele plasmatice a Prometazinei şi Clorpromazinei).

Între fracţia legată de proteine şi cea liberă se stabileşte un echilibru dinamic, în sensul desprinderii de pe proteinele plasmatice a unor cantităţi de medicament ce rămâne liber în plasmă pe măsura consumării părţii libere plasmatice. Astfel proteinele plasmatice ce leagă medicamentul constituie un fel de "depozit dinamic" de medicament. O serie de medicamente pot disloca de pe proteinele plasmatice alte medicamente influenţându-le profund forma, dar şi efectele terapeutice şi adverse. De exemplu, Salicilaţii şi Indometacinul deplasează corticosteroizii.

Fracţiunea liberă a medicamentului trece mai repede în spaţiul interstiţial către locul de acţiune şi, totodată, este rapid filtrată prin glomeruli.

Scanned with OKEN Scanner

Medicamentul legat nu acţionează şi nu este eliminat prin glomeruli. Legarea reduce intensitatea acţiunii, dar o prelungeşte şi întârzie eliminarea.

2. Transportul transmembranar

2.1. Transportul pasiv

După datele actuale, membrana celulară are o structură în mozaic, matricea membranei fiind un strat lipidic bimolecular. De aceea, moleculele lipofile traversează mai uşor membranele celulare, se resorb şi se distribuie mai uşor în ţesuturi. Cel mai des, traversarea se face prin difuzie pasivă unde, pe lângă lipofilie, intervine şi gradientul de concentraţie transmembranar. Pentru fiecare serie omologă de compuşi, există un nivel optim de lipofilie. Depăşirea lui duce la scăderea activităţii biologice.

Un alt constituent al mozaicului membranar sunt proteinele globulare intrinseci, care ar prezenta pori (canale) de-a lungul axei lor centrale. Trecerea prin pori se mai numeşte filtrare, pentru că moleculele hidrofile dizolvate trec împreună cu apa, ca urmare a diferenţei presiunii hidrostatice sau osmotice.

Majoritatea medicamentelor sunt acizi sau baze slabe şi circulă parţial sub formă ionizată, parţial sub formă neionizată. Fracţia neionizată este, de obicei, liposolubilă şi traversează uşor membranele, fracţia ionizată are deseori o liposolubilitate redusă, dar este hidrosolubilă. În acest caz, dacă molecula este mică, va trece prin pori. Gradul de ionizare depinde de pH-ul soluţiei în care este dizolvată substanţa ionizabilă şi de constanta de disociere (pKa), factori care, împreună cu gradientul transmembranar al pH-ului şi alţi factori influentează trecerea prin membrane a substanţelor ionizate.

Transportul pasiv nu necesită energie.

2.2. Difuzia facilitată

Este un transport mediat prin molecule transportoare, selectiv, saturabil, care se desfăşoară fără consum de energie, în sensul gradientului de concentraţie. Pe această cale este transportată glucoza în majoritatea celulelor.

Scanned with OKEN Scanner

2.3. Transportul activ

Este selectiv, saturabil, are nevoie de o sursă de energie şi poate funcţiona împotriva gradientului de concentraţie. Substanţa transportoare cuplează cu substanţa transportată, complexul traversează membrana, substanţa transportată se decuplează şi pătrunde mai departe în celulă, în timp ce transportorul se întoarce la punctul de plecare. Pe această cale sunt transportate: glucoza în celula renală şi intestinală; multe baze şi acizi organici prin tubii renali, plexurile choroide, celulele hepatice; acesta e mecanismul pompelor ionice.

2.4. Pinocitoza

Este un alt mecanism de transport activ prin care sunt transportate proteine şi alte molecule mari. Constă în introducerea în celulă a unor picături de soluţie medicamentoasă monomoleculară.

2.5. Transcitoza

Constă în trecerea prin membrana celulară a unor particule materiale înglobate în nişte vezicule formate de membrană şi care apoi sunt eliberate la polul opus al celulei în mediul extracelular. Aceasta formă de transport este foarte importantă pentru trecerea unor subsţante monomoleculare prin endoteliul vascular. Există 2 forme de transcitoză:

- mediate de receptori;
- nemediate de receptori.

II. RESORBŢIA

Începe în momentul în care substanţa activă a luat contact cu organismul şi se termină în momentul când a ajuns în sânge sau când, înainte de a ajunge în sânge, a ajuns la locul de acţiune. Resorbţia e o fază ce poate fi eludată prin administrarea i.v. a medicamentelor.

Factorii care accelerează resorbţia sunt: dimensiunile reduse ale moleculei, lipsa polarizării lipo- sau hidrosolubilitatea bună, iri-

Scanned with OKEN Scanner

garea sanguină abundentă, condiţii bune de permeabilitate la locul de administrare.

Condiţiile inverse reduc viteza de resorbţie şi pot fi folosite pentru prelungirea duratei de acţiune a medicamentelor (de exemplu, adăugarea vasoconstrictoarelor la soluţiile injectabile de anestezice locale pentru reducerea irigării, astfel incât anestezicul rămâne mai mult timp la locul de acţiune; condiţionarea medicamentelor în forme greu solubile, ca peletele de estrogeni, pentru implante subcutane; suspensiile de microcristale de hormoni sau de Benzatin-penicilină pentru administrare i.m.).

Terapia locală

Prin administrarea medicamentului chiar la locul de acţiune sau în imediata lui apropiere, efectul se produce fără resorbţie sau în cursul fazei iniţiale a resorbţiei. De exemplu, anestezicele locale de suprafaţă, simpaticomimeticele ce reduc congestia şi edemul mucoaselor, bronholiticele inspirate sub formă de aerosoli, trebuie să traverseze câteva straturi celulare pentru a ajunge la terminaţiile nervoase senzitive, respectiv la receptorii musculaturii vasculare sau bronşice.

Se pot obţine efecte puternice, localizate la teritoriul dorit, fără ca medicamentul să mai pătrundă în restul organismului, iar dacă pătrunde, concentraţiile sanguine şi tisulare atinse sunt, de obicei, prea mici pentru a genera efecte la distanţă. Ca avantaj, se menţionează indicele terapeutic mare, iar ca dezavantaj, frecvenţa crescută a alergizărilor după aplicarea medicamentelor pe piele sau pe alte mucoase (mai puţin mucoasa digestivă).

Terapia locală este utilizată în tratamente dermatologice, stomatologice, ale căilor respiratorii superioare (instilaţii nazale) şi inferioare (aerosoli), în terapia artritelor şi artrozelor (injectarea intraarticulară de glicosteroizi) etc.

În unele afecţiuni digestive, resorbţia nu este nici necesară, nici dorită, de exemplu, în tratamente de substituţie (cu acid clorhidric, pepsină, tripsină), în cele cu chimioterapice sau antibiotice destinate inhibării sau suprimării florei intestinale, în cele cu antihelmintice, în cazul majorităţii purgativelor etc.

Scanned with OKEN Scanner

Particularităţi ale resorbţiei legate de calea de administrare

1. Administrarea pe calea enterală

Se realizează administrarea pe cale sublinguală, orală sau rectală.

Prezintă cele mai puţine riscuri, este cea mai comodă pentru bolnav şi cea mai puţin costisitoare.

Ca dezavantaje posibile se pot enumera: iritarea mucoasei digestive, distrugerea medicamentului în mediul gastric acid (de exemplu, penicilina) sau de către enzimele digestive (de exemplu, hormonii polipeptidici), formarea unor compuşi insolubili cu componentele hranei, metabolizare puternică în ficat înainte de a ajunge în circulaţia generală (de exemplu, estradiolul, progesteronul). Cu excepţia copiilor, bolnavul îşi administrează singur medicaţia, succesul terapiei depinzând în măsură mai mare decât la terapia parenterală, de conştiinciozitatea cu care bolnavul respectă schema terapeutică prescrisă.

Resorbţia medicamentelor se realizează la diferite nivele ale tubului digestiv:

- Cantitatea de medicament resorbită în stomac contează, practic, în puţine cazuri. Se pot cita acizii slabi, ce ionizează puţin în stomac (barbiturice, salicilaţi) sau alcoolul etilic.

- Cea mai mare parte a medicamentelor sunt resorbite în duoden şi jejun. Resorbţia digestivă depinde de forma de condiţionare şi viteza cu care medicamentul trece în soluţie, de gradul de umplere al tubului digestiv, de prezenţa sau absenţa bilei, de viteza tranzitului, de existenţa unor procese patologice ce influenţează resorbţia. Toţi aceşti factori fac ca procentul de medicament resorbit din totalul administrat să fie nesigur şi să sufere variaţii.

Prin condiţionarea în forme care cedează lent principiul activ, se pot asigura nivele tisulare eficiente cu o singură sau cu un număr redus de administrări pe zi.

- Resorbţia prin mucoasa bucală este rapidă şi evită trecerea prin calea portală. Este folosita când efectul trebuie să se producă rapid (de exemplu, nitroglicerina este folsită în crizele de angor pectoris).

- Calea rectală evită şi ea circulaţia portală. Poate fi folosită şi la copilul mic, precum şi la bolnavul inconstient, dar nu permite să se prevadă, la un caz dat, concentraţia ce va fi atinsă în sânge.

Scanned with OKEN Scanner

2. Administrarea pe calea parenterală

Calea parenterală evită dezavantajele administrării orale.

Cuprinde mai multe posibilităţi.

2.1. Calea injectabilă şi a implantelor.

a. Administrarea intramusculară (i.m.)

Resorbţia este rapidă şi integrală. Soluţiile apoase se resorb uneori în mai puţin de 10 minute (în general între 10 şi 30 minute). Soluţiile uleioase se resorb mai lent şi parţial pot rămâne închistate la locul de injectare, datorită reacţiilor conjunctive.

Resorbţia este influenţată de vascularizaţie şi de efectul produsului injectat asupra vascularizaţiei zonei injectate, de volumul şi presiunea osmotică a lichidului injectat. Resorbţia este mai rapidă pentru substanţele dizolvate în mediul apos şi care, în acelaşi timp, sunt şi lipofile. Moleculele mici sunt resorbite prin capilare, macromoleculele prin limfatice şi prin procesul de fagocitoză, iar microcristalele parţial prin fagocitoză. În funcţie de necesităţi, preparatele retardate pot asigura, după o singură injectare, nivele eficiente pentru ore, zile, săptămâni, unele până la o lună de zile.

b. Administrarea subcutană (s.c.)

Condiţiile de resorbţie sunt similare cu cele de mai sus. Resorbţia poate fi mai lentă decât la administrarea i.m., dar pentru unele substanţe este foarte rapidă. Metacholina, care este şi vasodilatatoare, manifestă efecte sistemice în aproximativ 90 secunde de la injectare. Preparatele injectabile puternic iritante sau necrozante nu se injecteaza s.c., putând provoca necroze şi scleroze ale pielii. Peletele implantate s.c. pot asigura nivele terapeutice pentru 30 de zile şi mai mult.

Faza de resorbţie este eludată în următoarele administrări medicamentoase injectabile:

c. Administrarea intravenoasă (i.v.)

Este folosită în urgenţe, atunci când trebuiesc administrate volume mari de lichid (echilibrare hidroelectrolitică, soluţii nutritive), când substanţele trebuie să rămână în patul vascular. (înlocuitori de plasmă, transfuzii), când soluţiile injectabile produc leziuni prea mari la locul de injectare spre a putea fi date i.m.

Dezavantajul acestei administrări este frecvenţa mai mare a efectelor adverse. Cu puţine excepţii, injectarea i.v. trebuie făcută lent.

Scanned with OKEN Scanner

d. Administrarea intraarterială.

Este folosită rar, pentru administrarea de citostatice în terapia tumorilor, pentru substanţe de contrast în arteriografie.

e. Administrarea intraarticulară, intrarahidiană, intrapleurală ş.a.

2.2. Calea respiratorie

Are avantajul unei resorbţii rapide. Este folosită sub formă de aerosoli la administrarea anesteziceloor gazoase şi volatile, a bronhodilatatoarelor, mucoliticelor etc.

Este mai rar utilizată pentru administrarea altor medicamente, din cauza riscului de alergizare sau de iritare a mucoasei respiratorii.

2.3. Calea transcutană şi transmucoasă

a. Este folosită în terapia dermatologică, în cazul medicamentelor liposolubile ce pătrund prin epiderm. Cu excepţia moleculelor foarte mici, medicaţia hidrosolubilă nu pătrunde prin piele.

Dacă o medicaţie hidrosolubilă trebuie să ajungă în straturile mai profunde ale pielii, trebuie administrată oral sau injectabil.

Lichidele toxice cu liposolubilitate mare traversează uşor pielea şi pot provoca intoxicaţii grave (tetraclorura de carbon, insecticidele organo-fosforice, substanţele toxice de luptă vezicante ş.a.). Dacă dermul este descoperit, resorbţia medicamentelor se face cu usurinţă.

b. Este folosită în terapia sistemică. De exemplu, hormonii polipeptidici, ca vasopresina şi oxitocina, ce nu pot fi administraţi pe cale orală, sunt bine resorbiţi de mucoasa nazală. Reprezintă o modalitate comodă şi ieftină de administrare.

c. Iontoforeza. Medicamentele care ionizează în soluţie pot fi făcute să migreze prin piele, aplicând un gradient electric realizat cu ajutorul unui curent galvanic. Cantitatea de medicament transportată este mică şi diferă chiar la acelaşi individ, de la o zonă la alta a pielii.

d. Resorbţia de la suprafaţa pielii a medicamentelor liposolubile poate fi accelerată cu ajutorul ultrasunetelor.

Scanned with OKEN Scanner

III. DISTRIBUŢIA

Volumul aparent de distribuţie a unui medicament este volumul de lichid în care pare să fie dizolvat. El poate corespunde următoarelor spaţii:

- Spaţiul vascular - în cazul moleculelor mari (înlocuitori de plasmă) sau a substanţelor ce se leagă foarte puternic de proteinele sanguine (de exemplu, albastrul Evans);
- Spaţiul vascular plus cel extracelular - de exemplu, ionul sulfat, bromurile;
- Întreg spaţiul de apă al corpului - de exemplu, alcoolul etilic.

Distribuţia reală diferă din cauza legării la proteinele sanguine, liposolubilităţii etc.

Distribuţia depinde de:

- irigaţia organului;
- raportul dintre hidro- şi liposolubilitate;
- legarea de proteinele plasmatice, de alte proteine sau macromolecule;
- capacitatea specifică a unor organe de a prelua şi a reţine anumite substanţe (de exemplu, acumularea plumbului sau stronţiului în oase);
- mecanismele de transport activ (concentrarea iodului în tiroidă);
- vitezele de resorbţie şi eliminare.

Capilarele sunt foarte permeabile pentru substanţele liposolubile. Moleculele mici, hidrosolubile, traversează peretele capilar prin difuzie în mediul apos al porilor. Proteinele trec lent prin capilare, dar suficient de repede, pentru ca în limfă, concentraţia lor să fie 50 % din a plasmei. Capilarele renale sunt mai permeabile pentru molecule de diferite mărimi, decât cele din muşchi şi majoritatea organelor, iar capilarele sinusoide hepatice permit trecerea cu usurinţă chiar şi a moleculelor mari. Cu excepţia creierului, spaţiul interstiţial este uşor accesibil moleculelor mici şi mijlocii. Endoteliul capilar are pori până la 4 nm diametru şi trecerea este mult mai uşoară decât pentru majoritatea celorlalte membrane, unde porii au numai 0,4 nm diametru.

Scanned with OKEN Scanner

Capilarele cerebrale fiind învelite într-un manşon alcătuit din prelungirile astrocitelor, se comportă similar membranelor tisulare şi permit trecerea mai ales a substanţelor liposolubile. Distribuţia substanţelor liposolubile este proporţională cu irigaţia şi cu proporţia de mielină a diverselor zone din SNC. În substanţa albă, medicamentele pătrund mult mai greu decât în cea cenuşie. La nou născut, daterită mielinizării incomplete, penetraţia este la fel de rapidă în ambele substanţe.

Unele medicamente pătrund în creier preferenţial prin capilarele din ţesutul cerebral, altele, ca Acetazolamida, pătrund prin plexurile choroide în L.C.R., apoi în celulele ependimale, iar de acolo, mai departe, atingând concentraţii mari, în nucleii cerebrali. Trecerea din L.C.R. în creier pare să fie un proces activ. De exemplu, Albastrul de Bromfenol injectat in ventriculii cerebrali, trece uşor în creier la animalul viu, dar nu trece la animalul mort.

Permeabilitatea capilarelor în unele zone, ca: nucleii laterali hipotalamici, aria postrema (ce conţine zona chemotactică de releu a centrului vomei), epifiza, retrohipofiza, este mai mare decât în alte zone ale creierului.

În general, numai o mică parte din substanţa activă este legată de receptorii pe care acţionează. Cea mai mare parte, în funcţie de solubilitate, se distribuie în spaţiul hidric sau lipidic, este adsorbită pe diverse molecule, legată nespecific, captată de sistemul reticulo-endotelial etc.

Principalele "bariere" ale organismului sunt: bariera hemato-encefalică, bariera hemato-oculară, bariera placentară, bariera hemato-serică. La acestea, se adaugă bariera digestivă. Toate aceste bariere au rolul lor fiziologic, dar nici una nu este impermeabilă pentru toate medicamentele. Bariera hemato-encefalică este alcatuită din prelungirile şi corpul unor nevroglii (mai ales astrocite), care alcătuiesc un manşon în jurul capilarelor cerebrale, împiedicând contactul direct dintre neuroni şi substanţele transportate de sânge în aceste capilare.

Scanned with OKEN Scanner

IV. CONCENTRAŢIA TISULARĂ ŞI RITMUL DE ADMINISTRARE

În afara medicamentelor administrate ocazional (de exemplu, un antinevralgic pentru o cefalee întâmplătoare), un deziderat urmărit multă vreme a fost menţinerea unei concentraţii tisulare a medicamentului în cursul unei terapii. Astăzi se tinde către o atitudine mai nuanţată.

- În unele medicaţii, de exemplu, terapia cu chemoterapice sau antibiotice, se urmăreşte de obicei menţinerea constantă a unei concentraţii tisulare bacteriostatice şi, dacă este posibil, bactericide.

- În alte cazuri, se caută adaptarea ritmului de administrare la bioritmurile organismului respectiv. Acest tip de terapie a început să fie adoptat odată cu aplicarea terapiei cu hormoni sexuali feminini, unde s-a văzut că administrarea trebuie corelată cu ciclul menstrual şi s-a extins apoi şi la alte terapii hormonale, nivelele sangvine ale hormonilor având în general un ritm circadian. Adaptarea ritmului de administrare la bioritm reduce efectele adverse ale terapiei.

Teoretic, când se urmăreste menţinerea unui nivel tisular constant, trebuie administrate cantităţi egale cu cele eliminate pe unitatea de timp. Experimental şi clinic asemenea echilibru este greu de realizat, una din cele mai bune soluţii fiind administrarea preparatelor cu resorbţie lentă sau implantarea de pelete.

La administrarea discontinuă, nivelele tisulare vor oscila, dar ne putem considera satisfăcuţi dacă nivelele minime nu scad sub pragul terapeutic.

Scanned with OKEN Scanner

V. BIODISPONIBILITATEA

Exprimă relaţia dintre cantitatea administrată, cantitatea care atinge locul de acţiune şi efectul obţinut. Medicamentele de acelaşi fel pot fi echivalente din punct de vedere fizico-chimic, pot fi biologic echivalente dacă doze egale realizează concentraţii sanguine şi tisulare egale şi pot fi terapeutic echivalente dacă la doze şi mod identic de administrare dau rezultate terapeutice egale. Diversele procedee de condiţionare adoptate de diferite industrii farmaceutice pentru aceeaşi substanţă activă, pot duce la diferenţe de biodisponibilitate din cauza unor factori ca:

- viteze de dezintegrare a comprimatelor sau drajeurilor;
- forma şi mărimea cristalelor produsului activ;
- viteza de dizolvare;
- adsorbţia produsului activ la adjuvanţi folosiţi în condiţionarea medicamentului, formând complexe neresorbabile;
- izomerii rămase nedetectate la examenul fizico-chimic.

VI. METABOLIZAREA MEDICAMENTELOR

Medicamentele şi ceilalţi agenţi farmacologic activi sunt metabolizati prin aceleaşi mecanisme biochimice, ca şi metaboliţii endogeni.

Dacă medicamentul este o substanţă utilizată şi fiziologic de organismul în cauză, el va fi metabolizat conform programelor (genetic determinate) de prelucrare chimică pentru respectiva substanţă. În cursul evoluţiei s-au selectat programe de metabolizare tot mai perfecţionate şi mai utile speciei.

Dacă medicamentul este o substanţă străină de organism, există posibilitatea ca:

1. fiinţa respectivă să nu dispună de mecanisme capabile să-i aducă transformări şi medicamentul să se elimine nemodificat;
2. fiinţa respectivă să dispună de asemenea mecanisme; în acest caz, transformările vor fi cele pe care întâmplător le pot aduce căile metabolice unor substanţe diferite de substraturile pentru care sunt destinate.

Scanned with OKEN Scanner

Modificările aduse medicamentului vor mai depinde şi de starea de funcţiune a căii metabolice:

- normală;
- încă incomplet dezvoltată (la prematuri sau nou născut);
- alterată de procese patologice sau de îmbătrânire.

De aceea, metabolizarea medicamentelor poate avea consecinţe variate, în sensul unei inactivări sau creşteri a activităţii, a unei detoxifieri sau creşteri a toxicităţii etc.; iar faptul că o substanţă este metabolizată de o celulă, nu este o dovadă că ea acţionează asupra acelei celule.

Transformările metabolice ale medicamentelor implică enzime microzomiale hepatice, dar şi enzime nemicrozomiale din ficat şi alte ţesuturi.

Procesele de biotransformare se desfăşoară după un anumit model, în una sau două faze. Sunt afectate predominant moleculele liposolubile, care trec prin membrane şi ajung cu usurinţă la enzimele metabolizante. Într-o primă fază se produc procese de oxidare, reducere şi/sau hidroliză, cu formarea sau demascarea de grupări care, de regulă, cresc polaritatea moleculei.

Într-o a doua fază au loc reacţii de conjugare, medicamentul (prin gruparea sa polară) se combină cu un substrat endogen, rezultând metaboliţi intens polari.

În general, metabolizarea reduce liposolubilitatea medicamentelor, ca şi a metaboliţilor fiziologici şi creşte polarizarea moleculei, coeficientul de partiţie lipide/apa scazând în defavoarea lipidelor. Această tendinţă metabolică pare să fie o consecinţă a adaptarii la viaţa terestră, peştii şi alte animale marine nu o posedă, acestea eliminând substanţele solubile prin branhii sau organe echivalente. Substanţele cu liposolubilitate mare nu pot fi eliminate nici prin bila, nici de rinichi, unde sunt recaptate de celulele tubilor renali. Fără mecanismele metabolice de reducere a liposolubilităţii ele s-ar acumula şi ar duce la intoxicarea organismelor superioare.

Metabolizarea se face prin 4 tipuri principale de reacţii:

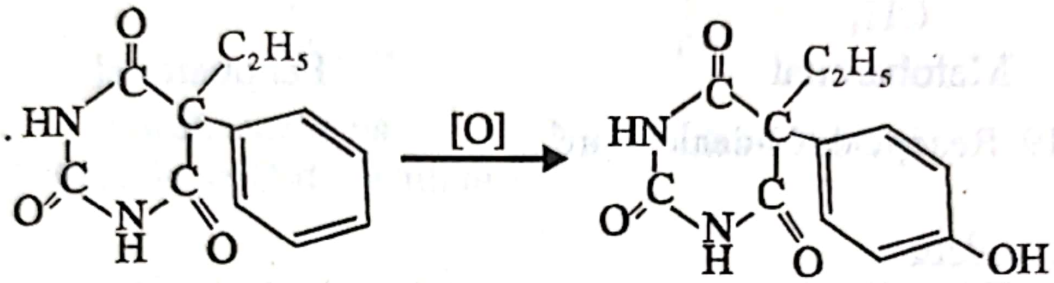
Scanned with OKEN Scanner

1. Oxidative:

1.1. Oxidări microzomiale

a. Hidroxilarea inelelor aromatice

Acetanilida este transformată în p-hidroxi-acetanilidă. Fenobarbitalul este transformat în p-hidroxifenobarbital (inactiv) (fig. 17):

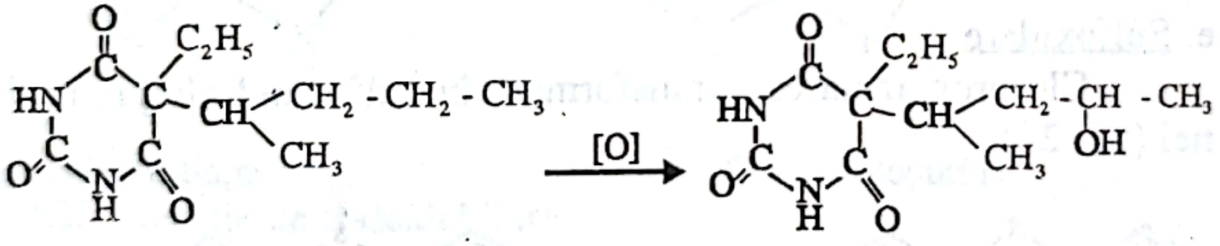


Fenobarbital **p-Hidroxifenobarbital**

Fig.17. Hidroxilarea Fenobarbitalului

b. Oxidarea lanţului lateral (hidroxilare alifatică)

Pentobarbitalul este transformat în alcool-pentobarbital (fig. 18):



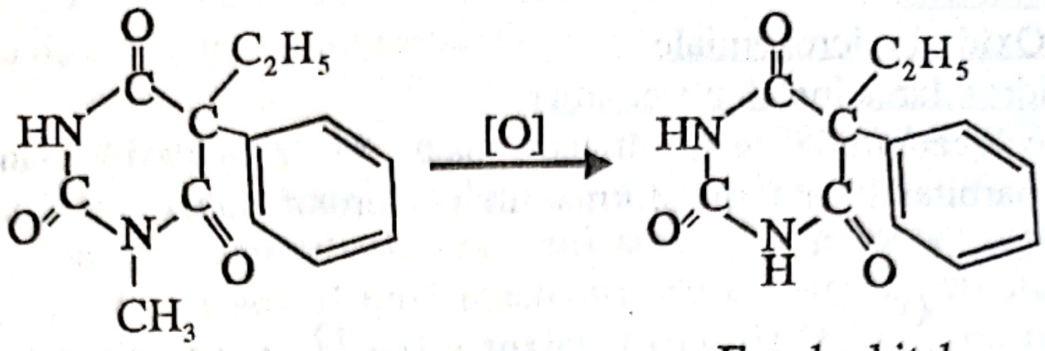
Pentobarbital **Alcool-pentobarbital**

Fig.18. Hidroxilarea Pentobarbitalului

Printr-o reacţie asemănătoare, Meprobamatul este transformat în hidroximeprobamat.

c. N-dealchilare

Mefobarbitalul este demetilat şi transformat în Fenobarbital (fig. 19):



Mefobarbital **Fenobarbital**

Fig.19. Reacţie de N-dealchilare

d. N-oxidare

Trimetilamina este transformată în oxidul trimetilaminei (fig. 20):

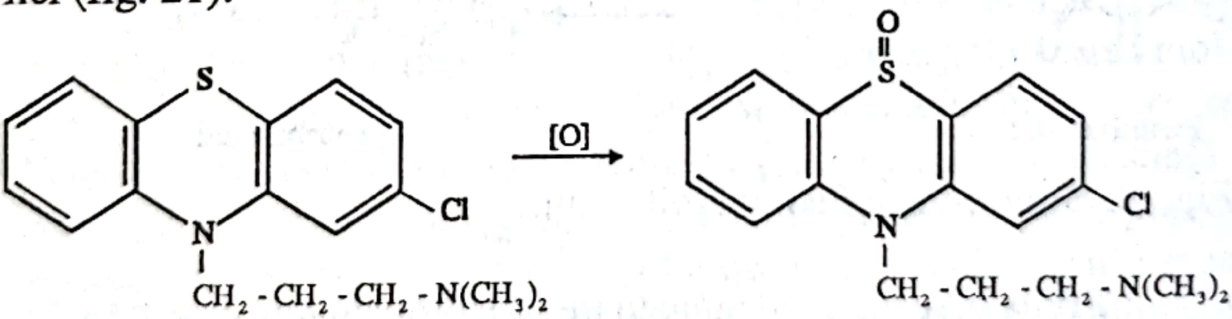
$$(CH_3)_3N \xrightarrow{[O]} (CH_3)_3N{=}O$$

Trimetilamină — **Oxidul Trimetilaminei**

Fig.20. Reacţie de N-oxidare

e. Sulfoxidare

Clorpromazina este transformată în sulfoxidul clorpromazinei (fig. 21):

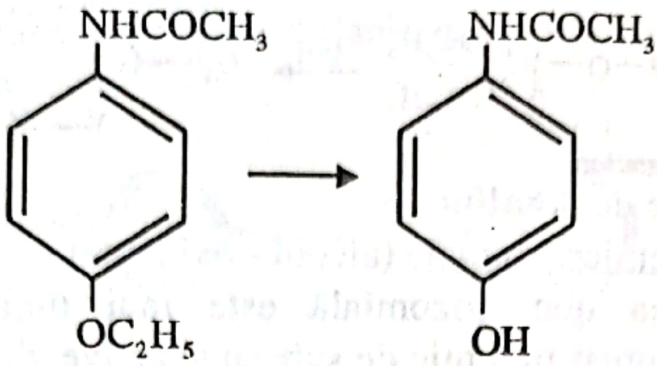


Clorpromazina — **Sulfoxidul Clorpromazinei**

Fig.21. Reacţie de sulfoxidare

f. O-dealchilare

Acetofenetidina este transformată în N-acetil-p-aminofenol (fig. 22):

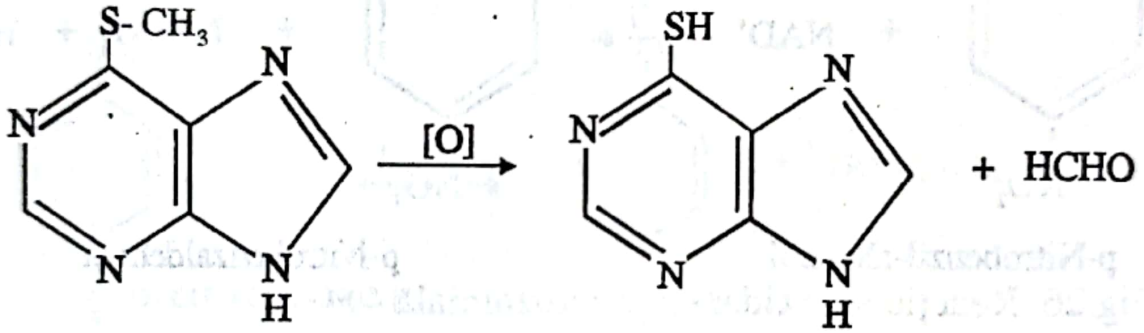


Acetofenetidină N-Acetil-p-aminofenol

Fig.22. Reacţie de O-dealchilare

g. S-dealchilare

6-Metil-tiopurina este transformată în 6-Mercaptopurină (fig. 23):

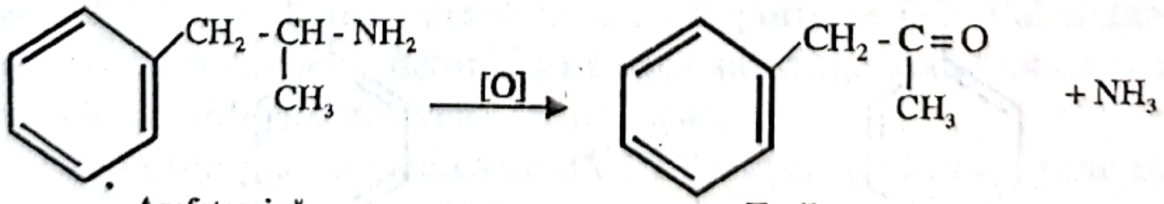


6-Metil-tiopurina 6-Mercaptopurină

Fig.23. Reacţie de S-dealchilare

h. Deaminare

Amfetamina este oxidată şi transformată în fenilacetonă (fig. 24):

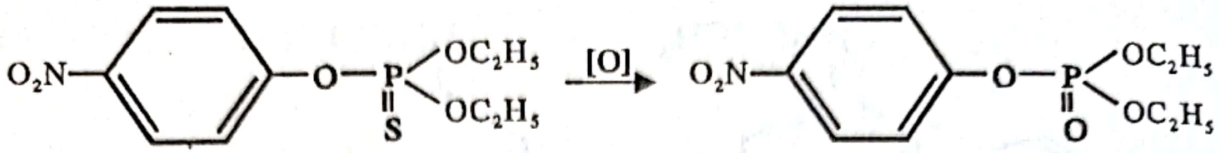


Amfetamină Fenilacetonă

Fig.24. Reacţie de deaminare

i. Desulfurare

Parationul este oxidat şi transformat în paraoxon (fig. 25):



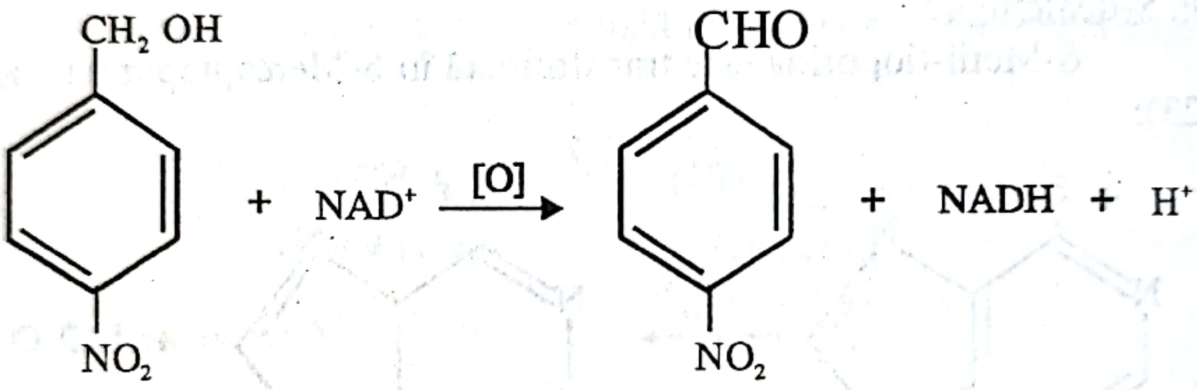
Paration **Paraoxon**

Fig.25. Reacţie de desulfurare

1.2. Oxidări nemicrozomiale (alcool - oxidarea)

Oxidarea nemicrozomială este mai puţin cunoscută şi afectează un număr mai mic de substanţe active, decât oxidarea microzomială.

De exemplu, printr-o astfel de reacţie, este metabolizat p-Nitrobenzil-alcoolul, rezultând p-nitrobenzaldehida (fig. 26):



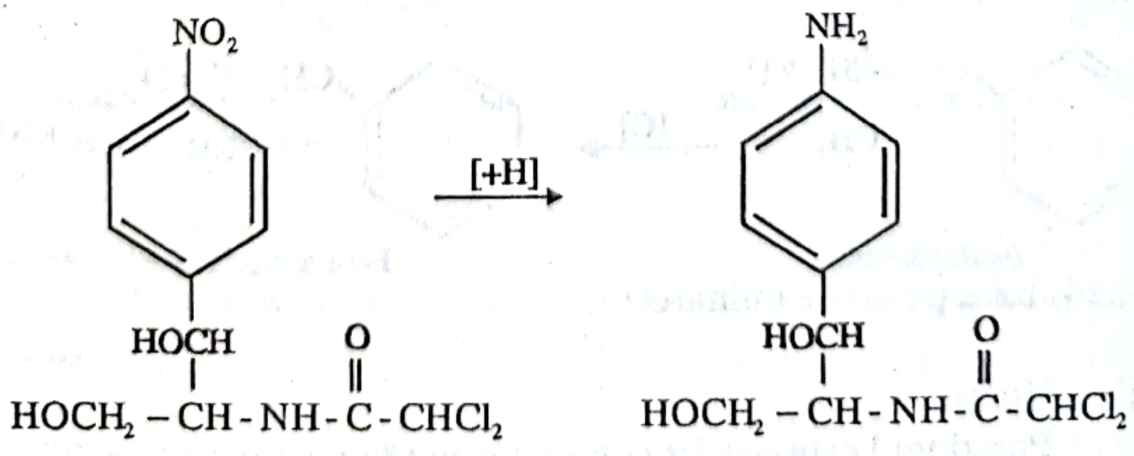
p-Nitrobenzil-alcoolul **p-Nitrobenzaldehida**

Fig.26. Reacţie de oxidare nemicrozomială

2. Reacţiile de reducere sunt, de asemenea, de mai multe feluri: nitroreduceri, azoreduceri etc.

2.1. Reacţia de nitroreducere

Cloramfenicolul este redus la arilamină, în prezenţa H(+) (fig. 27):



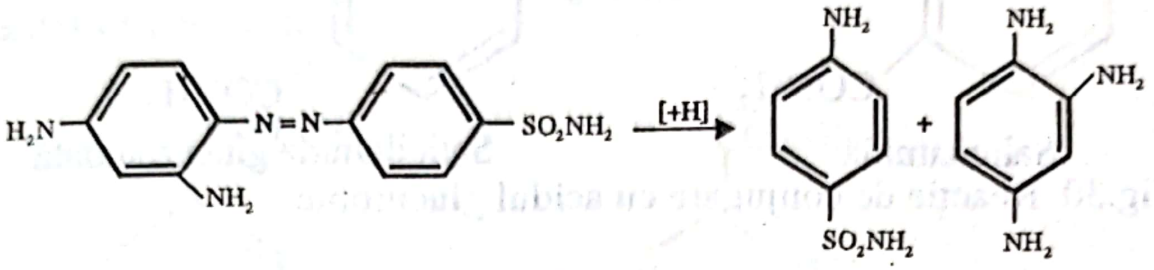
Cloramfenicol **"Arilamină"**

Fig.27. Reacţie de nitroreducere

Scanned with OKEN Scanner

2.2. Reacţia de azoreducere

Prontosilul este redus la sulfanilamidă (fig. 28):

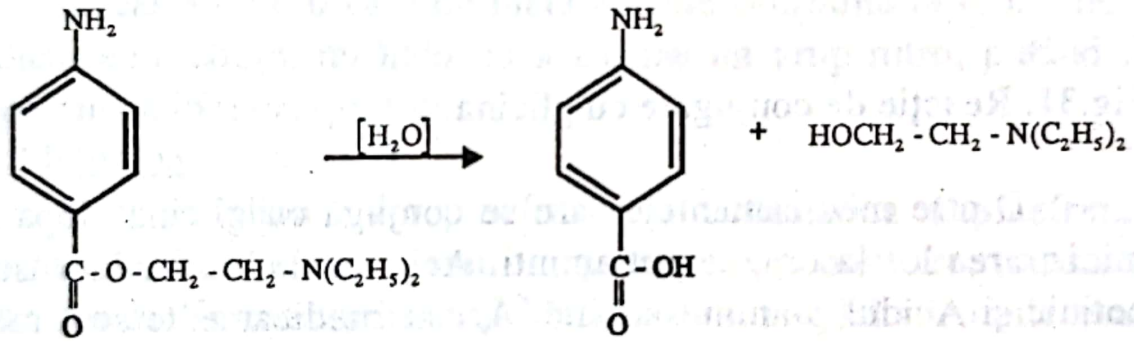


Prontosil Sulfanilamida

Fig.28. Reacţie de azoreducere

3. Reacţiile hidrolitice sunt reacţii în care este implicată apa.

De exemplu, Procaina este hidrolizată şi transformată în acid p-aminobenzoic şi dietilaminoetanol (fig. 29):



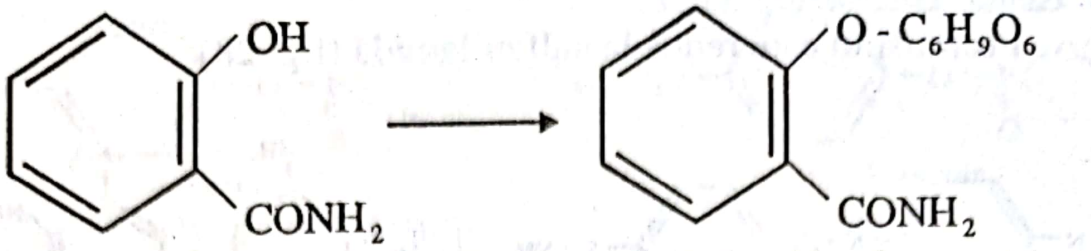
Procaina Acid p-aminobenzoic Dietilamino-etanol

Fig.29. Reacţie de hidroliză

4. Sinteze (reacţii de conjugare) cu acidul glucuronic, acidul acetic, acidul sulfuric, grupări metilice. Sunt importante în metabolizarea medicamentelor şi în detoxifierea unor substanţe xenobiotice accidental sau voluntar introduse în organism.

4.1. Un exemplu de medicament excretat aproape în întregime sub formă glucuronidată este Salicilamida (fig. 30):

Scanned with OKEN Scanner



Salicilamida **Salicilamida glucuronidată**

Fig.30. Reacţie de conjugare cu acidul glucuronic

4.2. Conjugarea cu glicina este caracteristică pentru unii acizi aromatici. Reacţia depinde de disponibilitatea coenzimei A, a glicinei şi a glicin-N-aciclazei. O reacţie tipică este prezentată în figura următoare (fig. 31):

Acid benzoic $\xrightarrow{\text{ATP+CoA}}$ **Benzoil - CoA** $\xrightarrow{\text{Glicină}}$ **Acid hipuric**

Fig.31. Reacţie de conjugare cu glicina

Dintre medicamentele care se conjugă cu glicina, după administrarea lor la om, se pot aminti: Acidul salicilic, Acidul isonicotinic şi Acidul p-aminosalicilic. Aceste medicamente sunt metabolizate şi pe alte căi, care pot fi mai importante din punct de vedere cantitativ decât glicin-conjugarea.

4.3 Sulfat-conjugarea

Fenolii, alcoolii sau aminele aromatice pot fi metabolizate prin sulfat-conjugare. Donorul de sulfat este 3`-fosfo-adenosin-5-fosfo-sulfat (PAPS).

4.4. Acetilarea

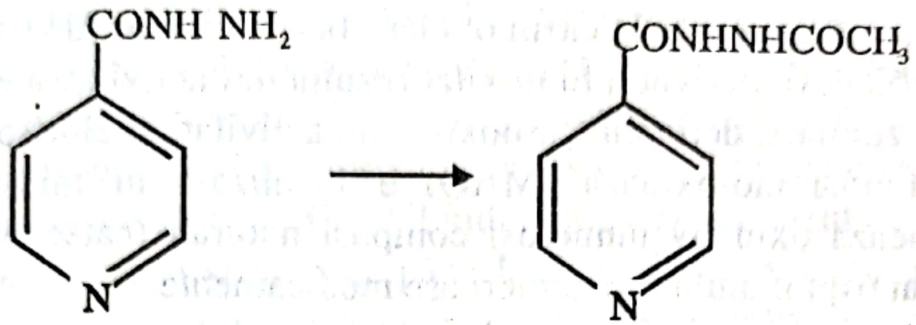
În organism, derivaţii anilinici sunt acetilaţi. Alte substanţe metabolizate prin acest mecanism sunt: sulfanilamida şi compuşii înrudiţi, acidul p-aminosalicilic, isoniazida şi aminopirina. Reacţia generală implică o amină, acetil-coenzima A şi o enzimă acetilatoare specifică, putându-se desfăşura în felul următor (fig. 32).

$$RNH_2 + CoASCOCH_3 \xrightarrow{\text{Acetilaza}} RNHCOCH_3 + CoASH$$

Fig.32. Reacţie de acetilare

Scanned with OKEN Scanner

Capacitatea de acetilare a diferiţilor pacienţi poate varia considerabil. În cazul Isoniazidei, un grad scăzut de acetilare poate determina apariţia unor reacţii adverse grave, cum ar fi nevritele periferice (fig. 33):



Isoniazidă **Isoniazidă acetilată**

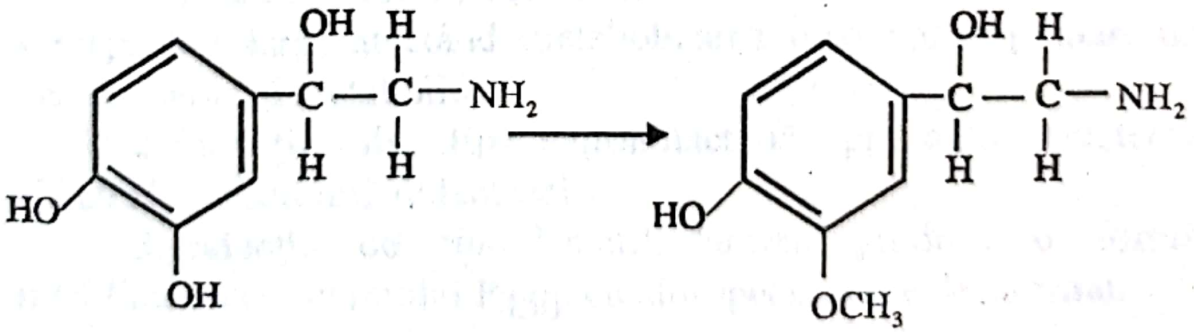
Fig.33. Acetilarea Isoniazidei

4.5. Sinteze de acid mercapturic

Aceasta nu e o cale de metabolizare obişnuită la om. Unele medicamente conţin un halogen activ sau un grup nitro, putând fi transformate în mercapturaţi.

4.6. Metilarea

Noradrenalina (Norepinefrina) şi Adrenalina (Epinefrina) sunt metabolizate parţial printr-un proces de O-metilare, transformându-se în Normetanefrină şi Metanefrină. Acidul nicotinic este metabolizat printr-un proces de N-metilare, transformându-se în acid N-metilnicotinic. Sursa grupelor metil pentru metilarea medicamentelor este S-adenosilmetionina (fig. 34):



Norepinefrina **Normetanefrina**

Fig.34. Metilarea Norepinefrinei

Acelaşi tip de reacţie se poate produce cu ajutorul unor enzime diferite, ce au o specificitate mai mare sau mai mică şi sunt

localizate în compartimente diferite ale celulei. De exemplu, oxidările hormonilor steroizi şi a numeroase medicamente se fac de către enzime insolubile localizate în microzomii reticulului endoplasmatic al hepatocitului. Alte oxidări sunt efectuate de enzime din fracţia solubilă a hepatocitului, cum sunt alcool-dehidrogenaza şi aldehid-dehidrogenaza. În cazul oxidării barbituricelor (de exemplu, Pentobarbitalul), derivatul hidroxilat rezultă din activitatea enzimelor microzomiale, derivatul carboxilic din activitatea celor solubile.

Monoamino-oxidaza (MAO) e localizată în mitocondrii. Dezaminează oxidativ numerosi compuşi naturali (catecholamine, derivaţi ai triptofanului) şi numeroase medicamente.

În unele cazuri metabolizarea reduce hidrosolubilitatea. La un pH al urinii de 5,5, Sulfatiazolul acetilat este de 16 ori mai puţin solubil decât Sulfatiazolul. Polaritatea poate fi redusă şi ea (de exemplu, Cloralhidratul, un hipnotic, poate fi redus în tricloretanol. Metabolizarea creşte toxicitatea în cazul Fenacetinei (analgetic-antipiretic), unde rezultă compuşi methemoglobinizanţi şi hemolitici; a alcoolului metilic,care e metabolizat în formaldehidă; a tetraclorurii de carbon şi a unor hidrocarburi aromatice halogenate s.a.

Scanned with OKEN Scanner

Stimularea şi inhibarea metabolizării medicamentelor

1. Inducţia enzimatică

Multe medicamente (sute) sau substanţe străine de organism sunt capabile să activeze propria lor metabolizare, precum şi metabolizarea altor substanţe active, de către enzimele hepatice microzomale. Acest proces are drept consecinţă modificarea metabolizării unor medicamente şi a altor substanţe străine de organism, ca şi a unor compuşi endogeni. Efectul inductor este dependent de cele mai multe ori de doză si persistă până la dispariţia substanţei provocatoare din organism, după care procesul de metabolizare revine lent la valorile normale. Pentru realizarea unui efect maximal este necesară administrarea de doze multiple.

Din categoria medicamentelor inductoare enzimatic fac parte:

- hipnoticele (de exemplu, barbituricele);
- unii hormoni (de exemplu, steroizii anabolizanţi);
- hidrocarburile cancerigene, ca: 3,4-benzpirenul, 3-metilcolantrenul.

Se disting cel puţin 3 tipuri de inducţie enzimatică:

1. inducţia de tip fenobarbital (cea mai obişnuită) este caracterizată prin creşterea nivelului citocromului P_{450} şi a $NADPH_2$-citocromC-reductazei, ca urmare a depresiei transcripţiei ADN - ARN în nucleu şi, posibil, a stabilizării lizozomale. Efectul inductor are spectrul larg, afectând metabolizarea unei varietăţi mari de medicamente şi metaboliti.

2. inducţia de tip spironolactonă provoacă creşterea $NADPH_2$-citocromC-reductazei.

3. inducţia de tip 3-metilcolantren produce o formă modificată a citocromului P_{450}, cu altă specificitate de substrat.

În timpul fenomenului de inducţie enzimatică, cantitatea de proteină microzomială creşte. Ca rezultat, poate apare şi accelerarea metabolizării unor agenţi activi fiziologici (de exemplu, hormonii sexuali, vitamina D) ale căror nivele sanguine pot scade sub normal şi a unor medicamente ce nu provoacă inducţia enzimatică.

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea unei medicaţii cu caracter de inductor enzimatic în timpul unei terapii cu alte medicamente, le poate reduce eficacitatea (dacă metabolizarea le inactivează) sau le poate creşte activitatea sau toxicitatea (dacă metabolizarea acţionează în acest sens).

2. Inhibarea metabolizării

Inhibiţia enzimelor metabolizante poate fi importantă clinic, considerând că ea determină în mod obişnuit o creştere a efectului şi a toxicităţii. Semnificaţia este mare mai ales atunci când fenomenul interesează o enzimă cu specificitate mică, deseori saturată la dozele terapeutice, cum este citocromul P_{450}. Aceasta enzimă oxidantă poate fixa un număr mare de substraturi lipofile (la nivelul locului de legare principal, de tip I), ca şi compuşi ce se leagă direct de fierul hemic, ambele categorii de medicamente fiind potenţiali inhibitori activi. Alţi compuşi sunt capabili să inhibe enzima prin distrugere.

Practic, inhibitorii sintezei proteice (etionina, puromicina, actinomicina) împiedică producerea fenomenului de inducţie enzimatică şi scad capacitatea de metabolizare a medicamentelor. În acelaşi mod se desfaşoară procesul fiziopatologic în cazul unor noxe hepatice ca: foamea, icterul obstructiv, tumorile hepatice, substanţele toxice pentru parenchimul hepatic. O inhibare selectivă a unora dintre oxidările microzomiale, se obţine cu substanţa SKF 525-A.

3. Căi specifice de metabolizare

Pe lângă mecanismele cu caracter general şi nespecific există căi specifice de metabolizare pentru mediatorii neurotransmisiei, hormoni şi alte substanţe produse de organism.

Dintre substanţele cu statut cert de mediator chimic în neurotransmisie fac parte: acetilcholina şi catecholaminele (ca neurotransmiţători excitatori) şi acidul gama-amino-butiric (GABA), ca mediator inhibitor. Un mare număr de alte substanţe, ca: serotonina, histamina, glicina, taurina, substanţa P, neurotensina etc., îşi dispută candidatura la rolul de mediatori chimici excitatori sau inhibitori. Acestea îndeplinesc rol mai mult de modulatori sinaptici sau hormoni locali.

Scanned with OKEN Scanner

Acetilcholina este responsabilă de transmiterea în sinapsele cholinergice, din care fac parte: sinapsa neuro-musculară (placa motorie), sinapsele efectoare (postganglionare) ale sistemului nervos parasimpatic (musculatura netedă, glande), sinapsele preganglionare din ganglionii parasimpatici şi simpatici. În SNC există structuri şi circuite cholinergice ce includ zone întinse din scoarţa cerebrală, hipotalamus, talamus, hipocamp, nucleii bazali, cerebel etc.

Inactivarea Ach se face predominant pe cale enzimatică cu participarea enzimei specifice acetilcolinesteraza (Ach E). Enzima se concentrează mai ales la nivelul membranei postsinaptice, în imediata apropiere a receptorilor colinergici. Cantităţi semnificative apar însă şi în citoplasma structurii presinaptice, în celulele gliale şi diverse ţesuturi. În sânge, ficat şi alte organe există şi aşa-zisa pseudocolinesterază, capabilă să scindeze alţi esteri de cholină (butirilcholina).

Adrenalina este componentul esenţial al secreţiei hormonale medulosuprarenaliene. Reprezentarea sa în substanţa mediatoare eliberată de terminaţiile nervoase adrenergice (simpatină) este minoră.

Noradrenalina este mediatorul terminaţiilor nervoase vegetative postganglionare simpatice prezente la nivelul tuturor efectorilor vegetativi periferici (muşchi netezi, glande). La nivel central, cel mai bogat în adrenalină este locus coeruleus care trimite prelungiri noradrenergice atât descendente (spre centrii vegetativi din bulb), cât şi ascendente (spre hipotalamus, cerebel, sistemul limbic şi neocortex).

Dopamina este concentrată mai ales la nivel central. La periferie ea a putut fi găsită în unele teritorii de inervaţie simpatică (plămân, intestin, interneuronii din ganglionii simpatici). Majoritatea dopaminei cerebrale a fost găsită în nucleii bazali, în căile nigro-striate şi mezencefalo-limbice. Spolierea de mediator a acestor zone afectează grav căile motorii extrapiramidale determinând apariţia bolii Parkinson. Există un important sistem dopaminergic tubero-infundibular implicat în sinteza şi eliberarea neurosecreţiilor hipotalamice.

Scanned with OKEN Scanner

Inactivarea catecholaminelor se realizează predominant pe cale enzimatică. Două enzime sunt implicate în acest proces: mono-amino-oxidaza (MAO) şi catechol-oximetil-transferaza (COMT). MAO are o localizare predominant mitocondrială, COMT se găseşte liberă în citoplasmă de unde este uşor eliberată în spaţiul extracelular. COMT metilează oxidrilii fenolici ai catecholaminelor.

Pentru hormoni există, de asemenea, căi specifice de metabolizare (de exemplu, în cazul hormonilor corticosuprarenalieni).

Inactivarea hormonilor corticosuprarenali se realizează în ficat, transformându-se în tetrahidroderivaţi ai acestora, care, prin conjugare cu acizii glucuronic şi sulfuric, formează glucuronizi şi sulfaţi excretaţi în proporţie de 75 % în urină şi de 25 % prin materiile fecale. Dintre produşii de metabolizare ai cortizolului, determinarea 17-hidroxicorticoizilor prezintă interes clinic deosebit, deoarece reflectă excesul sau deficitul secretor de glucocorticoizi.

4. Diferenţe de specie şi diferenţe individuale

Cunoasterea diferenţelor de specie este importantă, pentru a nu comite erori în extrapolarea rezultatelor de la animalele de experienţă, la om. Fenilbutazona este metabolizată de 12 ori mai repede la şobolani, cobai si câine şi de 24 ori mai repede la iepure, decât la om.

În cadrul speciei umane există diferenţe importante în viteza de metabolizare şi eliminare a medicamentelor. Hidrazida acidului izonicotinic (HIN), chimioterapic folosit în tratamentul tuberculozei, este metabolizată rapid la jumătate din populaţie şi lent la cealaltă jumătate. Metabolizarea lentă este un caracter genetic cu transmitere recesivă. Enzima responsabilă de aceste diferenţe este acetil-transferaza (acetilarea fiind principala cale de metabolizare a HIN). După doze egale de medicamente antidepresive (ca Imipramina sau Amitriptilina) nivelele sanguine la unii bolnavi pot fi de 30 de ori mai mari decât la alţii.

Pentru practică se desprind următoarele consecinţe:

- utilizarea aceleiaşi doze poate determina, la bolnavi diferiţi, efecte mult diferite: la unii, doza e insuficientă, la alţii, se depăşeşte doza toxică;

Scanned with OKEN Scanner

- de câte ori este posibil, să se determine nivelele sanguine atinse (cale raţională pentru stabilizarea dozelor individuale);
- să se evite, pe cât posibil, asocierile de medicamente, mai ales când unele pot influenţa metabolizarea şi eliminarea celorlalte.

În general, există la doze terapeutice o corespondenţă directă între rata de metabolizare a unui medicament şi viteza sa de metabolizare, deoarece, la nivele terapeutice, cantitatea de medicament nu depăşeşte în mod normal capacitatea sistemelor enzimatice care metabolizează medicamentul.

Alţi factori care pot influenţa viteza de metabolizare a medicamentului în organism sunt următorii:

1. Vârsta şi sexul

A fost raportată o creştere a susceptibilităţii la activitatea farmacologică sau toxică a medicamentelor pentru persoanele foarte tinere (copii) şi persoanele în vârstă. S-a constatat o metabolizare scăzută a medicamentului în perioada prepubertară şi la senescenţă. Scăderea metabolismului ar putea fi legată de scăderea activităţii enzimelor metabolice sau reducerea disponibilităţii cofactorilor endogeni esenţiali.

Experimental, în metabolizarea medicamentelor, au fost evidenţiate diferenţe dependente de sex. Astfel, rozătoarele adulte mascule metabolizează medicamentul mult mai puternic decât femelele mature sau masculii în perioada prepubertară. Aceste diferenţe în metabolizarea medicamentelor au fost asociate cu hormonii androgeni. Experimentul clinic a demonstrat că diferenţe similare, dependente de sex, în metabolizarea medicamentelor există şi la oameni (pentru benzodiazepine, estrogeni şi salicilaţi).

2. Legarea în proporţie mai mare sau mai mică a medicamentelor de proteinele plasmatice

Unele substanţe, de exemplu Fenilbutazona, se leagă în proporţie crescută de proteinele plasmatice (98-99 %), având o metabolizare mai lentă. Partea liberă, nelegată, este mult mai repede metabolizată.

Scanned with OKEN Scanner

3. Diverse boli (mai ales hepatice, pulmonare) afectează capacitatea de metabolizare a medicamentelor.

3.1. Astfel, boli acute sau cronice, care afectează arhitectura ficatului sau funcţia acestuia, afectează metabolismul hepatic al unor medicamente. Se pot da numeroase exemple: ficatul gras, hepatitele alcoolice, cirozele alcoolice active sau inactive, hemocromatozele, hepatitele cronice agresive, cirozele biliare, hepatitele virale acute sau medicamentoase. În funcţie de severitatea acestora, aceste condiţii fiziopatologice afectează enzimele de metabolizare hepatică, în special oxidazele microzomale, sau afectează chiar eliminarea medicamentelor.

Cancerul hepatic afectează metabolismul medicamentelor la om (de exemplu, scade metabolismul aminopurinelor). Această situaţie este asociată cu o scădere corespunzătoare a conţinutului în citocromul P_{450} conţinut.

3.2. Bolile cardiace, prin limitarea fluxului sanguin la nivelul ficatului, pot afecta metabolizarea medicamentelor (de exemplu, Alprenololul, Imipramina, Isoniazida, Labetalolul, Lidocaina, Morfina, Pentazocina, Propranololul, Verapamilul etc.).

3.3. Bolile pulmonare pot afecta şi ele metabolizarea medicamentelor. De exemplu: afectarea hidrolizei procainamidei şi procainei la pacienţii cu insuficienţă respiratorie cronică şi creşterea perioadei de înjumătăţire a antipirinei la pacienţii cu cancer pulmonar.

3.4. Alteori, disfuncţiile endocrine pot afecta metabolizarea medicamentelor. De exemplu, disfuncţiile tiroidiene au fost asociate cu alterarea metabolismului unor medicamente şi chiar al unor compuşi endogeni. Hipotiroidismul creşte timpul de înjumătăţire pentru Digoxin, Practolol. Pacienţii diabetici prezintă afectarea metabolizării medicamentelor, evidenţiată prin modificarea timpului de înjumătăţire a Tolbutamidei şi Fenilbutazonei. Aceste alterări sunt înlăturate prin administrarea insulinei, care însă nu acţionează direct asupra enzimelor de metabolizare hepatică.

Scanned with OKEN Scanner

Interacţiuni medicament - medicament în timpul metabolismului

Multe substanţe, în virtutea unei relativ înalte lipofilii, sunt reţinute nu numai pe situs-urile active ale enzimelor, ci ramân legate nespecific pe lipidele membranare ale reticulului endoplasmic. În aceasta situaţie, ele pot induce enzime microzomale; în funcţie de nivelele medicamentului rezidual pe situs-ul activ, ele pot, de asemenea, să inhibe competitiv metabolismul medicamentalor administrate simultan. În această categorie pot fi incluse diferite sedative-hipnotice, tranchilizante, anticonvulsivante si insecticidele. Pacienţii care ingeră în mod obişnuit barbiturice, alte sedative-hipnotice sau tranchilizante, necesită doze foarte mari de Warfarină sau Dicumarol, când sunt trataţi cu aceste anticoagulante orale, pentru a menţine un timp prelungit al protrombinei.

Pe de altă parte, administrarea discontinuă a sedativului poate conduce la scăderea metabolizarii anticoagulantului şi la efect advers cu risc pentru bolnav (sângerare).

Interacţiuni similare au fost observate la variate combinaţii medicamentoase, cum ar fi:

- tranchilizante sau sedative + agenţi contraceptivi;
- sedative + anticonvulsivante;
- alcooli + medicamente hipoglicemiante (tolbutamida).

Uneori se poate constata o modificare a propriului metabolism. Astfel, utilizarea continuă a unui medicament poate să ducă la toleranţă cu reducerea progresivă a efectele datorate mediçamentului sau metaboliţilor săi.

Administrarea simultană a două sau mai multe medicamente poate afecta eliminarea medicamentului mai mult sau mai puţin metabolizat şi determină, astfel, prelungirea sau potenţarea efectelor sale farmacologice. De exemplu, Dicumarolul inhibă metabolismul Fenitoinei şi conduce la efecte secundare, ca ataxie şi somnolenţă. Similar, Allopurinolul prelungeşte durata şi creşte intensitatea acţiunii chimioterapeutice a mercaptopurinei prin inhibarea competitivă a xantin-oxidazei. În consecinţă, doza de Mercaptopurină este, în mod obişnuit, redusă la pacienţii care primesc Allopurinol. Cimetidina (utilizată în tratamentul ulcerului peptic) potenţează acţiunea farmacologică a anticoagulantelor şi a sedativelor.

Scanned with OKEN Scanner

VII. ELIMINAREA (EXCREŢIA) MEDICAMENTELOR

Agenţii farmacologici pot fi eliminaţi ca atare sau metabolizaţi parţial sau complet.

1. Cea mai importantă cale de eliminare este excreţia renală. Excreţia renală implică, în proporţii diferite, trei procese: filtrarea glomerulară, reabsorbţia tubulară şi secreţia tubulară.

Capilarele glomerulare (foarte permeabile) filtrează majoritatea medicamentelor, cu excepţia compuşilor macromoleculari. Trecerea moleculelor în urina primară este în funcţie de cantitatea de plasmă filtrată (exprimată prin clearance-ul inulinei sau creatininei, a cărui valoare este de 120-130 ml/minut) şi de măsura în care medicamentul se leagă de proteinele plasmatice. Prin glomeruli trec toate substanţele dizolvate în plasmă, prin tubi trec şi cele legate şi cele nelegate la serum-proteine. Anionii au mecanism tubular de eliminare separat de al cationilor. Mecanismele tubulare sunt saturabile. Anionii, respectiv cationii, pot intra în competiţie (de exemplu, Probenecidul elimină de la mecanismul transportor Penicilina şi este folosit pentru încetinirea eliminării ei). Secreţia anionică elimină metaboliţii conjugaţi cu glicina, acidul sulfuric, acidul glucuronic.

2. Ficatul posedă şi el mecanisme saturabile de transport activ. Prin el se elimină anionii şi cationii ce nu se resorb din intestin, fiind ionizaţi la pH-ul intestinal. Substanţele care se elimină biliar şi se resorb în intestin execută cicluri enterohepatice până ce sunt metabolizate sau eliminate renal.

Când un medicament este absorbit la nivelul mucoasei gastrice şi intestinale, el trece prin ficat, înainte de a ajunge în circulaţie, unde să determine concentraţii care pot fi măsurate. Astfel, dacă un medicament este metabolizat în ficat sau excretat în bilă, o parte din medicamentul activ absorbit din tractul gastro-intestinal, va fi inactivată prin procese hepatice, înainte ca medicamentul să ajungă în circulaţia generală şi să fie distribuit la situs-urile sale de acţiune. Dacă capacitatea de metabolizare sau excreţie biliară a fi-

Scanned with OKEN Scanner

catului este mare, efectul asupra biodisponibilităţii medicamentului va fi substanţial (efectul "primului pasaj").

Efectul "primului pasaj" poate fi evitat prin administrarea medicamentului pe cale sublinguală şi, într-o oarecare măsură, prin utilizarea supozitoarelor (deci, prin administrare pe cale rectală). Capilarele din regiunea medie şi inferioară a rectului drenează în venele hemoroidale inferioară şi mijlocie, care la rândul lor, drenează în vena cavă inferioară, evitând în felul acesta pasajul hepatic.

Totuşi, supozitoarele prezintă tendinţa de a urca în regiunile superioare ale rectului, la nivelul unei zone ale cărei vene merg spre ficat, cum ar fi, de exemplu, vena hemoroidală superioară. În plus, la acest nivel există anastomoze largi între vena hemoroidală superioară şi cea mijlocie; astfel, numai aproximativ 50 % din doza administrată pe cale rectală poate să evite pasajul hepatic.

3. Plămânii, de asemenea, pot servi drept cale de scădere a efectului "primului pasaj", prin excreţia şi metabolismul posibil al medicamentelor administrate pe căi neenterale ("parenterale").

Eliminarea pulmonară predomină pentru narcoticele gazoase şi volatile. Trecerea din sânge în aerul alveolar este rapidă când solubilitatea în sânge este mică (de exemplu, protoxidul de azot) şi lentă când solubilitatea este relativ mare (de exemplu, pentru eter).

4. Substanţele liposolubile sunt eliminate în mare măsură prin bilă. Ele trec din sânge în compartimentul liposolubil al hepatocitului, suferă acolo conjugări ce le reduc liposolubilitatea şi le cresc hidrosolubilitatea, trec fără consum de energie, pe baza legilor fizice din compartimentul lipidic în cel hidric al celulei, iar de acolo în canalele biliare.

Prin intestin se elimină, afară de produsele ajunse prin bilă, medicamente administrate oral şi care nu se resorb sau se resorb numai parţial şi agenţii ce se elimină din sânge prin mucoasa intestinală.

5. O eliminare puţin însemnată din punct de vedere cantitativ există prin sudoare, lapte, salivă, păr, unghii. La femeia care

Scanned with OKEN Scanner

alăptează, eliminarea prin lapte poate produce efecte adverse la sugar.

6. Din L.C.R., anionii şi cationii sunt eliminaţi prin plexurile choroide, prin mecanism de transport activ. Unele substanţe sunt concentrate la locul de eliminare, unde pot atinge nivele toxice (exemplu, leziuni renale provocate de fenoli sau compuşi ai mercurului).

VIII. TIMPUL DE INJUMĂTĂŢIRE SAU HEMICREZIE

Este un termen sub care se înţelege timpul necesar scăderii la jumătate a concentraţiei unei substanţe active, în raport cu o concentraţie aleasă ca valoare de plecare. Este folosit ca o măsură a vitezei de eliminare (sau de metabolizare şi de eliminare la un loc), excepţie facând substanţele ce se leagă de receptori pentru mult timp (de exemplu, Atropina) sau ireversibil (de exemplu, alchilantele). Pentru concentraţiile plasmatice, timpul de injumătăţire este relativ uşor de stabilit după administrarea i.v. La sfârşitul injectării, concentraţia e maximă şi poate fi luată ca punct de plecare. Timpul de înjumătăţire, în sensul de mărime biologică nu e acelaşi cu termenul luat în sensul de mărime fizică (de exemplu, timpul de înjumătăţire al unui izotop radioactiv). Pentru izotopi, timpul de înjumătăţire biologic va fi întotdeauna mai scurt decât cel fizic.

În concluzie, viteza de eliminare a unui agent farmacologic depinde, în primul rând, de capacitatea funcţiei renale şi hepatice. Orice influenţă negativă asupra acestor funcţii menţine nivele sanguine mai crescute şi pe durată mai lungă decât normal, rezultatul fiind creşterea efectului, eventual apariţia efectelor toxice şi o tendinţă de cumulare. Consecinţa pentru practică este individualizarea terapiei prin scăderea corespunzătoare a dozelor.

Scanned with OKEN Scanner

X. CUMULAREA

Este o creştere lentă a concentraţiei tisulare a unui agent farmacologic administrat la intervale de timp regulate. Se produce întotdeauna când administrarea depăşeşte, pe unitatea de timp, cantitatea ce se elimină şi se poate obţine cu orice medicament. În practică, termenul nu este folosit decât în cazul administrării în ritm redus (1-2 ori/zi, în cazul medicamentelor ca Digitoxina, Barbitalul) sau a ingerărilor de toxice în doze mici, frecvenţa în acest caz fiind greu de stabilit (de exemplu, intoxicaţiile cronice cu plumb).

Scanned with OKEN Scanner

FARMACOLOGIE SPECIALĂ

FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

NOŢIUNI INTRODUCTIVE

Din punct de vedere anatomic şi funcţional, deci şi din punct de vedere farmacologic, sistemul nervos vegetativ (SNV) se diferenţiază în 2 părţi, situate diferit intra- şi extranevraxial, având caracteristici distincte.

Ca situaţie în axul nervos cerebro-spinal, neuronii de origine ai celor două componente vegetative au aşezare diferită, parasimpaticul fiind plasat cranio-sacrat, în timp ce simpaticul este plasat dorso-lombar. Al doilea ganglion este obligatoriu periferic, extranevraxial, pentru ambele sisteme; în cazul simpaticului, al doilea ganglion se găseşte în apropierea sistemului nervos central (SNC), departe de organul pe care îl inervează (ganglionul prevertebral), iar în cazul parasimpaticului, al doilea ganglion este situat la distanţă de centrii nevraxiali şi aproape de organul efector (ganglion paravisceral) sau chiar în intimitatea acestuia (ganglion intravisceral). Fibrele preganglionare sunt scurte în cazul simpaticului şi lungi pentru parasimpatic, în timp ce fibrele postganglionare apar lungi pentru simpatic şi scurte în cazul parasimpaticului.

Componenta centrală a SNV (intranevraxială) este alcătuită din centrii şi căile simpatico-parasimpatice, dispuse la diferite niveluri ale axului cerebro-spinal. Componenta periferică

Scanned with OKEN Scanner

(extranevraxială) este reprezentată de lanţurile ganglionare latero- şi prevertebrale, de la care pleacă fibrele vegetative postganglionare spre organele efectoare. Partea centrală a SNV cuprinde zone aflate în bulb, mezencefal, talamus, nucleul striat, hipotalamus şi cortex (în special, limbic), unde activitatea SNV este integrată cu alte activităţi nervoase. Medicamentele ce acţionează în aceste zone pot avea simultan efecte de tip vegetativ şi de tip nervos central (de exemplu, Scopolamina, Dextroamfetamina, barbituricele, opiaceele, Pentetrazolul etc.). Principalul loc de integrare a proceselor SNV este hipotalamusul.

Posibilităţile de a influenţa în mod specific, prin mijloace farmacologice, căile aferente şi părţile centrale ale SNV sunt încă limitate. Mediatorii chimici ai fibrelor vegetative aferente nu sunt complet cunoscuţi. Transmiterea senzaţiilor dureroase de la viscere se face în special prin aferenţa simpatică. Durerea viscerală este suprimată în mod nespecific, fie de analgetice puternice (o dată cu suprimarea percepţiei senzaţiilor dureroase din tot organismul), fie prin întreruperea funcţionării căilor aferente ale SNV, folosind anestezice locale. Prin farmacologia SNV periferic nu se înţelege numai posibilitatea de a influenţa farmacologic funcţionarea fibrelor sale eferente, ci, mai ales, posibilitatea de a influenţa organele inervate de SNV, de a-i imita acţiunea.

Majoritatea medicamentelor SNV influenţează organele, stimulându-le sau blocându-le receptorii pentru mediatorii chimici vegetativi. Acţiunea se păstrează şi după secţionarea inervaţiei vegetative. Spre deosebire de muşchiul scheletic, unde secţionarea nervului motor duce la paralizie şi atrofie, glandele şi muşchiul neted nu se atrofiază, îşi păstrează receptorii şi un grad de activitate după denervare.

O ipoteză care prinde tot mai mult teren, împarte SNV în trei componente şi anume: componenta parasimpatică, componenta simpatică şi componenta enterică (formată din neuroni cu mediatori diferiţi: acetilcholina, adrenalina, peptida intestinală vasoactivă sau VIP, histamina etc.).

S-a demonstrat, de asemenea, existenţa sistemului periferic al fibrelor dopaminergice şi al fibrelor purinergice.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanisme de acţiune posibile ale agenţilor farmacologici în cadrul SNV

Substanţele care influenţează SNV pot avea următoarele tipuri de mecanisme de acţiune:

1. acţiune pe receptori (receptori cholinergici şi adrenergici);
2. acţiune prin eliberarea de substanţe active din depozitele celulare (de exemplu, Efedrina, care eliberează noradrenalină din depozitele celulare);
3. acţiune prin realizarea de legături covalente (100 kcal/mol); de exemplu, Fenoxibenzamina blochează receptorii pentru noradrenalină, realizând o blocadă simpatică de lunga durată, până când sunt formaţi noi receptori, iar α-neurotoxinele din veninurile de cobră, se leagă covalent de receptorii pentru acetilcholina, blocând ireversibil transmisia neuromusculară;
4. acţiune bazată pe mecanisme enzimatice (de exemplu, organofosforatele blochează ireversibil cholinesteraza);
5. acţiune pe canale ionice (de exemplu, acţiunea pe canalele de calciu α-receptor dependente).

CLASIFICAREA AGENŢILOR FARMACOLOGICI CU ACŢIUNE ASUPRA SNV

A. Substanţe care influenţează componenta parasimpatică a SNV

I. Parasimpaticomimetice

1. Cu acţiune directă:

1.1. derivaţi sintetici ai cholinei (esteri sintetici ai cholinei):

- esteri ai ß-metil-cholinei cu acidul acetic:

* Metacholina (Acetil-ß-metil-cholina)

- esteri ai cholinei şi ß-metil-cholinei cu acidul carbamic:

* Carbachol (Carbamoilcholina)

* Betanechol (Carbamoil-ß-metilcholina)

1.2. alcaloizi cholinomimetici şi derivaţii lor de sinteză:

- substanţe cu acţiune în special pe receptorii muscarinici:

* Pilocarpina

Scanned with OKEN Scanner

* Muscarina
* Arecholina
* Oxotremorina

- substanţe cu acţiune în special pe receptorii nicotinici:

* Nicotina
* Lobelina
* Dimetilfenilpiperazinium

2. Cu acţiune indirectă:

2.1. compuşi naturali:

* Fisostigmina (Eserina)

2.2. compuşi sintetici:

- alcooli simpli purtători ai unui grup amoniu cuaternar:

* Edrofonium (Tensylon®)

- esteri de alcooli şi acid carbamic purtători ai unor grupări de amoniu cuaternar sau terţiar:

* Neostigmina (Prostigmin®)
* Piridostigmina (Mestinon®)
* Clorura de ambenoniu (Mytelase®)
* Demecarium (Humorsol®)

- derivaţi organici ai acidului fosforic (inhibitori ireversibili de acetil-cholinesteraza; polialchil-fosfaţi):

* Echotiophate (Phospholine®)
* Metrifonate
* Isoflurofat
* Parathion
* Malathion
* gaze toxice de luptă

II. Parasimpaticolitice:

1. Antagonişti ai receptorilor muscarinici (M-cholinolitice sau antimuscarinice):

1.1. alcaloizi naturali:

* Atropina (Hiosciamina)
* Scopolamina (Hioscina)

1.2. substanţe antimuscarinice de semisinteză şi sinteză:

- amine cuaternare folosite în terapia bolilor gastro-intestinale (boli peptice, hipermotilitate) şi a bolilor genito-urinare:

* Propanthelina (Pro-Banthine®)

Scanned with OKEN Scanner

* Glicopirolatul (Robin®)
* Anisotropina (Valpin®)
* Clidinium (Quarzan®)
* Hexociclium (Tral®)
* Isopropamida (Darbid®)
* Mepenzolatul (Cantil®)
* Metantelina (Banthine®)
* Metscopolamina (Pamine®)
* Oxifenonium

- amine terţiare folosite în terapia bolilor gastro-intestinale şi a bolilor genito-urinare:

* Diciclomin (Bentyl®)
* Oxifenciclimin (Daricon®)
* Tridihexetil (Pathilon®)
* Pirenzepina (Gastrozepin®)

- amine cuaternare utilizate în terapia astmului bronşic:

* Ipratropium (Atrovent®)

- amine terţiare utilizate în tratamentul bolii Parkinson:

* Benztropina (Cogentin®)

- medicamente antimuscarinice utilizate în oftalmologie:

* Homatropina (Homatropine®)
* Ciclopentolatul (Cyclogyl®)
* Tropicamida (Midriacil®)

2. Blocante ale receptorilor nicotinici:

2.1. blocante ale receptorilor nicotinici de la nivelul ganglionilor vegetativi (substanţe anti-Nn sau ganglioplegice):

* Hexametoniul
* Mecamilamina (Inversin®)
* Tetraetilamoniul
* Camsilatul de Trimetaphan (Arfonad®)
* Bromura de Azamethoniu
* Pentolinium

2.2. blocante ale receptorilor nicotinici de la nivelul joncţiunii neuromusculare (anti-Nm; curarizante sau miorelaxante cu acţiune sinaptică; vezi capitolul "Miorelaxante"):

- depolarizante:

* Succinilcholina

- nedepolarizante:

Scanned with OKEN Scanner

* d-Tubocurarina
* Gallamina (Flaxedil®)
* substanţe cu grupările cu azot cuaternar fixate la un nucleu sterolic:
  -Vecuronium (Norcuron®),
  -Pancuronium (Pavulon®),
  -Pipecurium (Arduan®)
* Atracurium (Tracrium)

B. Substanţe care influenţează componenta simpatică a SNV:

I. Simpaticomimetice:

1. Simpaticomimetice α- şi ß-stimulante:

* Adrenalina (Epinefrina) - acţionează pe receptorii α_1, α_2, $ß_1$, $ß_2$.
* Noradrenalina (Norepinefrina) - acţionează pe receptorii α_1, α_2, $ß_1$ şi foarte slab pe $ß_2$.
* Efedrina - stimulează receptorii α, $ß_1$ şi $ß_2$; eliberează noradrenalina din depozite.

2. Simpaticomimetice α-stimulante (vasoconstrictoare):

2.1. vasoconstrictoare pentru administrare sistemică:

* Etilefrina (Effortil®)
* Fenilefrina (Neosynephrine®) - α_1 selectiv, eliberează noradrenalina din depozite;
* Metoxamina - α_1 selectiv;
* α-metil-noradrenalina - α_2 selectiv;
* Metaraminol (Aramine®);

2.2. vasoconstrictoare pentru aplicare locală:

- derivaţi imidazolici:

* Nafazolin
* Tetrizolin
* Oximetazolin

- amine alifatice:

* 2-Amino-heptan (Tuaminoheptan)

3. Simpaticomimetice ß-stimulante:

3.1. stimulante neselective $ß_1$ şi $ß_2$:

* Isoprenalina (Isoproterenol®, Aludrin®, Bronhodilatin(+))

Scanned with OKEN Scanner

* Protokilol
* Etilnorepinefrina
* Orciprenalina (Alupent®)
* Bufenina
* Bamethanul

3.2. stimulante selective $ß_1$:

* Dobutamina - stimulează şi receptorii α_1;
* Prenalterol - agonist parţial $ß_1$.

3.3. stimulante selective $ß_2$:

* Salbutamol (Albuterol®)
* Terbutalina (Bricanyl®)
* Isoxuprina (Vasodilan®, Duvadilan®; după unii autori, este şi inhibitor α şi inhibitor direct pe fibra musculară uterină)
* Isoetharina (Branksol®)
* Fenoterol (Berotec®)

4. Eliberatori de catecholamine (alţii decât Efedrina şi Fenilefrina):

* *Amfetaminele (Amfetamina, Metamfetamina, Hidroxiamfetamina)
* Fenmetrazina
* Metilfenidatul
* Pemolinul
* Fenilpropanolamina

5. Simpaticomimetice speciale:

* Cocaina
* Tiramina - este şi eliberator de catecholamine

(Notă: substanţele cu acţiune simpaticomimetică din grupele B.I.4 şi B.I.5 vor fi detaliate în capitolele corespunzătoare.)

II. Simpaticolitice:

1. Antagonişti competitivi ai receptorilor α, ß, α şi ß:

1.1. antagonişti competitivi ai receptorilor α:

- antagonişti competitivi neselectivi α_1 şi α_2:
- derivaţi imidazolinici:

* Fentolamina (Regitine®)

- derivaţi hidrogenaţi ai alcaloizilor polipeptidici din Ergot:

* Ergotamina
* Ergosina

Scanned with OKEN Scanner

* Ergotoxina - complex format din Ergocristina, Ergocriptina şi Ergocornina; antagonist competitiv al receptorilor α, cu activitate intrinsecă.

- derivaţi aminici din Ergot:

* Ergometrina

- derivaţi de benzodioxan

- neuroleptice - care prezintă acţiune şi pe receptorii α:

a. fenotiazinice:

* Clorpromazina,
* Levomepromazina

b. butirofenonice:

* Haloperidol

- antagonişti competitivi selectivi α_2:

* Yohimbina
* Tolazolinul

- antagonişti competitivi selectivi α_1:

* Fenoxibenzamina
* Prazosin (Minipress®)
* Terazosin
* Trimazosin
* Doxazosin
* Indoramin

- blocanţi α_1 postsinaptici şi stimulanţi α_2 presinaptici:

* Urapidil - este şi agonist 5-HT_{1A} şi slab antagonist $ß_1$

1.2. antagonişti competitivi ai receptorilor ß:

- blocanţi neselectivi $ß_1$, $ß_2$:

a. cu activitate intrinsecă:

* Oxprenolol (Trasycor®)
* Alprenolol
* Pindolol

b. fără activitate intrinsecă:

* Propranolol (Inderal®)
* Timolol
* Sotalol
* Bupranolol

- blocanţi selectivi $ß_1$:

a. cu activitate intrinsecă:

Scanned with OKEN Scanner

* Practolol

b. fără activitate intrinsecă:

* Metoprolol
* Atenolol

- blocanţi selectivi $ß_2$ (nu prezintă deocamdată utilizări terapeutice):

* Butoxamina

1.3. antagonişti competitivi ai receptorilor α şi ß:

* Labetalol - blochează receptorii α_1, $ß_1$ şi $ß_2$

2. Neurosimpaticolitice:

2.1. cu acţiune predominant centrală:

* Clonidina (Catapres®)
* α-Metildopa (Aldomet®)
* Guanabenz (Wytensin®)
* Guanfacina (Estulic®)

2.2. cu acţiune centrală şi periferică:

* Rezerpina (Serpasil®, Hiposerpil$^{(+)}$)

2.3. cu acţiune periferică:

* Guanetidina (Ismelin®)
* Bethanidina
* Debrisoquin

SUBSTANŢE CARE INFLUENŢEAZĂ COMPONENETA PARASIMPATICĂ A SNV

Structurile cholinergice

Structurile care eliberează sau reacţionează la acetilcholină se numesc cholinergice, iar cele ce eliberează sau reacţionează la adrenalină sau noradrenalină, adrenergice.

Structurile cholinergice prezintă o largă răspândire în organism:

Scanned with OKEN Scanner

- la nivelul SNC: acetilcholina este mediatorul chimic al unor neuroni; alţi neuroni au numai receptori pentru acetilcholină şi răspund în mod specific la ei;

- la nivelul sistemului nervos al vieţii de relaţie, unde acetilcholina este mediatorul nervilor motori, ce acţionează pe musculatura striată;

- în toate fibrele preganglionare ale SNV periferic;

- în fibrele postganglionare vagale şi, postsinaptic, se descriu receptorii pentru acetilcholină ai organelor efectoare;

- neuronii simpatici postganglionari prezintă receptori pentru acetilcholină la nivelul sinapsei ganglionare;

- în fibrele postganglionare simpatice ce inervează glandele sudoripare, unde mediatorul este acetilcholina;

- acetilcholina acţionează şi pe receptorii aflaţi pe terminaţiile axonilor cholinergici, uşurând descărcarea acetilcholinei din terminaţii (mecanism de amplificare a eliberării mediatorului chimic);

- terminaţiile adrenergice posedă şi ele receptori pentru acetilcholină.

Deci, sfera noţiunii de structură cholinergică depăşeşte pe cea de sistem parasimpatic, iar cea de substanţă cholinergică pe cea de substanţă parasimpaticomimetică. Noţiunea de substanţă adrenergică, cel puţin la periferia sistemului nervos, se suprapune celei de substanţă simpaticomimetică. De exemplu, Pilocarpina este o substanţă cholinergică parasimpaticomimetică, acţionând pe receptorii stimulaţi de terminaţiile vagale, în timp ce Decametoniul este cholinergic, fără a fi parasimpaticomimetic, deoarece acţionează numai pe receptorii plăcii motorii a celulei musculare striate.

Acetilcholina

Acetilcholina, mediatorul chimic al structurilor colinergice, este sintetizată în cea mai mare parte în citoplasmă, din cholină şi acetil-coenzima A, prin acţiunea catalitică a enzimei cholin-acetiltransferază.

Acetil-coenzima A este sintetizată în mitocondrii, care sunt prezente în cantitate mare în terminaţiile nervoase. Cholina este transportată prin membrană (transport activ, cu participarea ionului de Na^+), legată de un transportor, trecând astfel din lichidul extra-

Scanned with OKEN Scanner

celular, în neuronul terminal. Sinteza este în general un proces simplu şi poate face faţă unei proporţii înalte a eliberării sinaptice. Acetilcholina este stocată în vezicule (în mod obişnuit, între 1000 şi 50.000 molecule pentru o veziculă), metaforic folosindu-se termenul de „cuantă" pentru conţinutul unei vezicule. Eliberarea se realizează atunci când se atinge un potenţial de acţiune terminal şi se declanşează un influx suficient de ioni de calciu, pentru a destabiliza depozitul vezicular. Fuziunea membranelor veziculare cu membrana terminală se realizează cu expulzia exocitotică a câtorva sute de cuante de molecule de acetilcholină şi cotransmiţători (VIP, polipeptidul Y) în fanta sinaptică. Rolul fiziologic al cotransmiţătorilor nu este pe deplin elucidat.

După eliberarea din terminaţia presinaptică, molecula de acetilcholină se poate lega fie de un receptor pentru acetilcholină (cholinoceptor), activându-l, fie de o moleculă de acetilcholinesterază. După decuplarea de receptor, molecula este captată tot de acetilcholinesterază, care scindează Acetilcholina în cholină şi acetat, doi compuşi practic inactivi. Astfel, se termină acţiunea neurotransmiţătorului. Timpul de înjumătăţire al acetilcholinei la nivelul sinapsei este, deci, foarte scurt. În plus, acetilcholinesteraza se găseşte şi în alte ţesuturi, de exemplu în eritrocite. Alte cholinesteraze, numite şi pseudocholinesteraze, prezintă o specificitate scăzută pentru acetilcholină, determinând şi scindarea altor esteri ai cholinei; aceste pseudocholinesteraze sunt prezente în plasma sanguină, ficat etc.

Cholinesterazele sunt un grup de izoenzime (cu acţiune de acelaşi tip), care pot avea forme globulare sau forme plate (ultimile prezente în placa neuromusculară, unde sunt cuplate cu colagen). Moleculele de cholinesterază sunt dispuse în grupuri de câte patru.

Acetilcholina acţionează pe 2 tipuri de receptori, fiecare prezentând subtipuri cu particularităţi distincte:
N-cholinoceptorii (receptorii nicotinici) şi M-cholinoceptorii (receptorii muscarinici).

Receptorii muscarinici prezintă 7 segmente structurale transmembranare, cuplate cu proteina G. Ei se împart în următoarele subtipuri:

- receptorii M_1 (denumiţi şi receptori M_{1a}): sunt localizaţi la nivelul nervilor, iar mecanismul postreceptor de transmitere a sem-

Scanned with OKEN Scanner

nalului biologic constă în declanşarea cascadei IP3, cu formarea diacilglicerolului;

- receptorii M_2 (denumiţi şi receptori M_{2a} sau receptori M_2 cardiaci): sunt localizaţi la nivelul cordului, nervilor, musculaturii netede; mecanismul postreceptor de transmitere al semnalului biologic constă în inhibarea producerii de AMPc şi activarea canalelor de K^+;

- receptorii M_3 (denumiţi şi receptori M_{2b} sau receptori M_2 glandulari): sunt localizaţi în glande, musculatura netedă, endoteliu; transmiterea semnalului biologic postreceptor se face prin activarea cascadei IP_3, cu formarea diacilglicerolului;

- receptorii m_4: localizaţi probabil la nivelul SNC, transmit semnalul biologic prin inhibarea producerii de AMPc;

- receptorii m_5: localizaţi probabil la nivelul SNC, transmit semnalul biologic prin activarea cascadei IP_3, cu formarea diacilglicerolului.

Receptorii nicotinici prezintă următoarele subtipuri:

- Receptorii Nm (receptori de tip muscular sau receptori de placă terminală): sunt localizaţi la nivelul joncţiunii neuromusculare (musculatura scheletică); au structură pentamerică, pentamerul fiind alcătuit din 4 tipuri de subunităţi glicoproteice (un monomer apare de două ori), având o GM totală de aproximativ 250000 α. Monomerii din pentamer sunt: α-α-ß-δ-γ (în muşchiul adult, subunitatea γ este înlocuită prin subunitatea α, subunitatea γ fiind prezentă doar în muşchiul fetal). Transmiterea semnalului biologic postreceptor la nivelul acestor receptori se realizează prin depolarizarea canalelor ionice de Na^+, K^+.

- Receptorii Nn (receptori de tip neuronal sau receptori de tip ganglionar): sunt localizaţi la nivelul corpului celulelor postganglionare şi pe dendrite. Sunt alcătuiţi numai din subunităţi α şi ß. Fiecare subunitate are 4 segmente transmembranare. Fiecare subunitate α are un situs pe receptor, care atunci când este activat de un agonist nicotinic, determină o modificare conformaţională a proteinei (deschizând canalul ionic), care permite ionilor de Na^+ şi K^+ să difuzeze rapid în sensul gradientelor de concentraţie. Transmiterea semnalului biologic postreceptor se realizează prin depolarizarea canalelor ionice de Na^+, K^+.

Scanned with OKEN Scanner

Pe când legarea unei molecule de agonist de una sau două subunităţi α ale receptorului determină numai o creştere modestă a numărului canalelor în starea "deschis", legarea simultană a agonistului la ambele situsuri ale receptorului, creşte puternic probabilitatea de "canal deschis". Astfel, efectul primar al activării receptorului nicotinic este depolarizarea celulei nervoase sau a plăcii neuromusculare, unde se află receptorul.

Dacă activarea receptorului nicotinic este prelungită, răspunsul efectorului este abolit. În ganglioni este oprit influxul nervos, iar în musculatura scheletică se produce relaxare. În continuare, prezenţa neîntreruptă a agonistului nicotinic, previne (împiedică) "revenirea" electrică a membranei postjoncţionale. Pe această cale, este indusă o "blocadă depolarizantă", care este refractară la revenirea sub acţiunea altor agonişti. Acest efect poate fi folosit pentru producerea paraliziei musculare.

Farmacodinamia acetilcholinei

Acetilcholina este esterul cholinei cu acidul acetic. Este o substanţă bazică, ce formează cu acizii (de exemplu, acidul clorhidric) săruri solubile. Prin injectare sau perfuzare la om sau animal, acetilcholina provoacă predominant efecte similare excitării neuronilor postganglionari vagali, prin cuplarea cu receptorii de tip muscarinic.

La nivelul cordului, este inhibat nodulul sinoatrial, reducerea frecvenţei poate ajunge până la stop cardiac; scade forţa de contracţie a atriilor; efectul dromotrop negativ în nodulul atrioventricular poate merge până la bloc atrio-ventricular.

La nivel vascular, acetilcholina determină dilataţie, cu scăderea consecutivă a presiunii arteriale.

La nivelul glandelor exocrine, acetilcholina stimulează secreţia (glandele lacrimale, salivare, bronhice, gastro-intestinale, pancreas, sudoripare etc.).

Acetilcholina contractă grupe musculare netede numeroase: sfincterul irian şi muşchiul ciliar; musculatura bronhiilor; musculatura digestivă, stimulând peristaltismul şi tonusul gastro-intestinal; musculatura colecistului şi a căilor biliare; muşchiul detrusor al vezicii urinare.

Scanned with OKEN Scanner

Acetilcholina stimulează erecţia la bărbat, stimulează sinteza de glicogen, precum şi secreţia de adrenelină şi noradrenalină din medulosuprarenală.

Sensibilitatea ganglionilor vegetativi şi a sinapselor muşchilor striaţi la administrarea sistemică a acetilcholinei este mai redusă.

Mecanism de acţiune:

Cuplarea acetilcholinei cu ambele categorii de receptori (muscarinici şi nicotinici) este posibilă datorită faptului că acetilcholina este o moleculă flexibilă după 2 axe, ceea ce permite să ia 2 conformaţii: profilul carbonilic şi profilul metilic. Atunci când se cuplează cu receptorii muscarinici se evidenţiază profilul metilic al acetilcholinei (fig. 35).

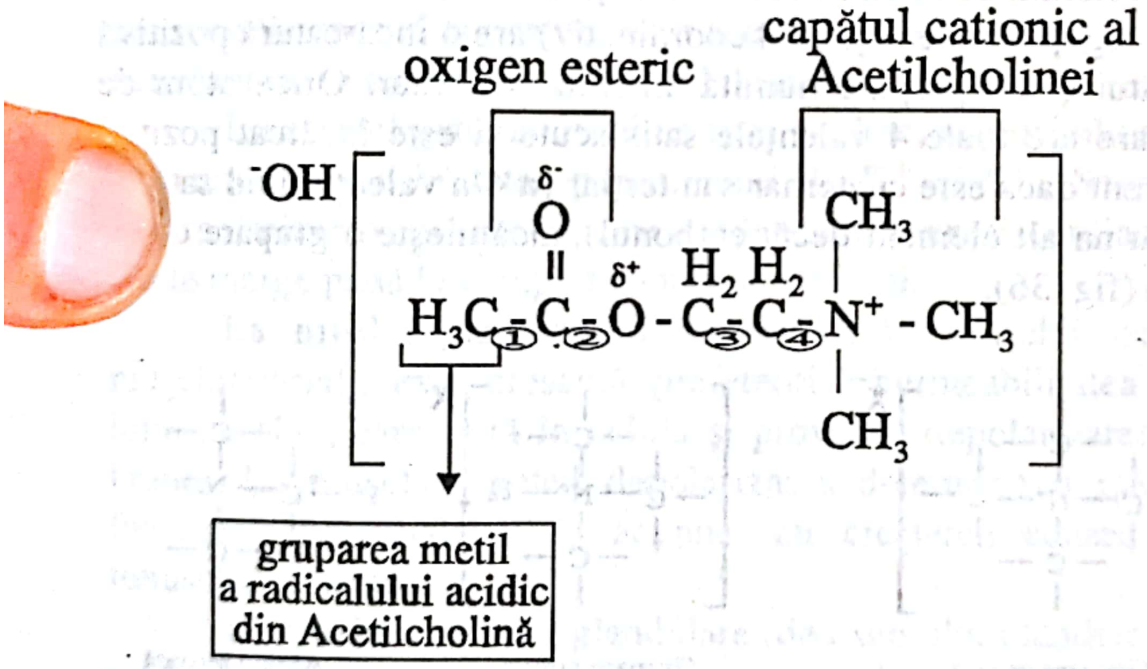


Fig. 35. Acetilcholina, profil metilic

Interacţiunea acetilcholinei cu receptorul muscarinic se face în cel puţin 4 puncte:

- la capătul cationic;
- la oxigenul esteric;
- la hidroxilul ataşat de carbonul 3;
- la grupul metil ataşat de carbonul 2.

Receptorii muscarinici au cel puţin 4 grupări active pe suprafaţa lor:

Scanned with OKEN Scanner

- un locus anionic, ce stabileşte legături cu radicalii metil ai acetilcholinei, legaţi de atomul de azot;

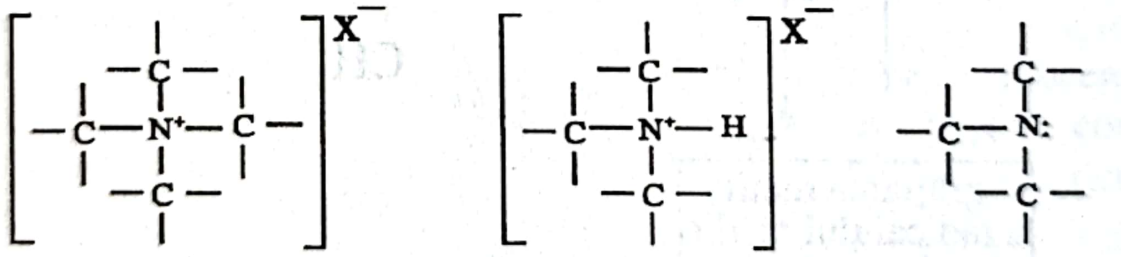
- o grupare încărcată pozitiv, ce interacţionează cu oxigenul esteric al acetilcholinei;

- o altă grupare, încărcată tot pozitiv, ce interacţionează cu oxigenul carboxilic al acetilcholinei;

- o regiune hidrofobă, ce interacţionează cu gruparea metil a radicalului acidic din acetilcholină.

Acetilcholina este o moleculă care acţionează sub formă de ioni şi este polarizată, datorită atomului de azot încărcat pozitiv la unul din capete. La celalalt capăt, oxigenul carboxilic are o încărcătură negativă parţială (cu valoare mai mică decât sarcina unui electron) echilibrată de încărcături parţiale pozitive ale carbonului carboxilic şi oxigenului esteric.

Atomul de azot, având 4 valenţe satisfăcute cu atomi de carbon (3 legaţi covalent şi unul coordinativ) are o încărcatură pozitivă şi alcătuieşte o grupare numită amoniu cuaternar. Orice atom de azot care are toate 4 valenţele satisfăcute şi este încărcat pozitiv, indiferent dacă este cuaternar sau terţiar (a 4-a valenţă fiind satisfăcută cu un alt element decât carbonul), alcătuieşte o grupare de tip onium (fig. 36).



Grupare onium cu azot cuaternar | Grupare onium cu azot terţiar | Amină terţiară cu azot trivalent

Fig. 36. Grupări onium cu azot cuaternar şi cu azot terţiar. Amină terţiară cu azot trivalent

Din punct de vedere fiziologic şi farmacologic, moleculele ce posedă grupări de tip onium se comportă similar, traversând mai greu bariera hemato-encefalică şi alte membrane (cea intestinală, de exemplu), comparată cu moleculele cu azot trivalent. Traversând

Scanned with OKEN Scanner

foarte greu membrana intestinală şi fiind uşor hidrolizată în tubul digestiv, acetilcholina nu poate fi adminstrată pe cale orala. De asemenea, în doze terapeutice nu pătrunde practic în SNC.

Pentru cuplarea cu receptorul de tip muscarinic:

- atomul de azot cuaternar, care se comportă ca un cation, ocupă centrul anionic al receptorului muscarinic (situsul de afinitate);
- atomii de oxigen ocupă centrul esterofil al receptorului muscarinic (situsul de activitate).

Grupele metilice ale azotului cuaternar din molecula de acetilcholină contribuie la soliditatea legăturii cu situsul de afinitate al receptorului, stabilind legături de tip Van der Waals cu acesta.

În urma cuplării acetilcholinei cu receptorul, creşte permeabilitatea membranei celulare adiacente pentru ionii de Na^+, K^+, Cl^- şi Ca^{2+}. Se modifică fluxurile ionice transmembranare şi în consecinţă raportul concentraţiilor acestor ioni pe cele două feţe ale membranei, se modifică potenţialul de membrană.

La nivelul generatorului de ritm cardiac, acetilcholina creşte mai mult permeabilitatea pentru ionii de K^+ şi Cl^-. Se produce hiperpolarizarea membranei, cu scăderea frecvenţei cardiace, care poate merge până la completa oprire a cordului.

La nivelul ganglionilor vegetativi, în muşchii netezi şi muşchii striaţi, este crescută preferenţial permeabilitatea pentru ionii de Na^+, care intră în celulă şi provoacă depolarizarea membranei. La muşchiul neted depolarizarea determină o creştere a frecvenţei potenţialelor de acţiune, cu creşterea consecutivă a tonusului muscular.

La nivelul celulelor glandulare (de exemplu, glandele salivare, medulosuprarenale) are loc o creştere preferenţială a permeabilităţii pentru ionii de Ca^{2+}, care intră în celulă şi activează funcţia specifică.

Deci, un proces fundamental unic - creşterea permeabilităţii membranei celulare pentru ioni - determină efecte diferite în urma cuplării acetilcholinei cu receptorii săi la diferite nivele.

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea terapeutică a acetilcholinei

Acetilcholina prezintă puţine utilizări terapeutice, deoarece este rapid inactivată de către acetilcholinesterază şi de către cholinesterazele nespecifice. Un alt dezavantaj este reprezentat de faptul că administrarea acetilcholinei influenţează global întreg teritoriul muscarinic, în timp ce vagul acţionează prin descărcări localizate, în funcţie de necesităţile organismului.

Acetilcholina este folosită în oftalmologie pentru aplicare locală, sub formă de soluţie oftalmică 1 % (Miochol®). De asemenea, este indicată în unele tahicardii paroxistice supraventriculare (în administrare sistemică) şi în chirurgia cardiacă, pentru oprirea temporară a cordului (când este injectată intracoronarian).

Contraindicatiile acetilcholinei sunt reprezentate de astmul bronşic şi tireotoxicoze.

I. Parasimpaticomimetice

1. Parasimpaticomimeticele cu acţiune directă:

Esterii sintetici ai cholinei

Se descriu esteri ai ß-metil-cholinei cu acidul acetic (Metacholina) şi esteri ai cholinei şi ß-metil-cholinei cu acidul carbamic (Carbacholul şi Betanecholul).

Esterii sintetici ai cholinei au fost obtinuţi cu scopul de a introduce în terapie produşi la care să se menţină activitatea de tip acetilcholinic şi care să prezinte simultan o prelungire a duratei de acţiune. Primul deziderat a fost realizat prin păstrarea unei structuri foarte apropiate de a acetilcholinei (fig. 37):

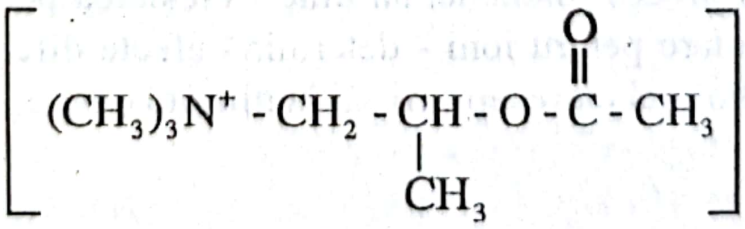


Fig. 37. Clorura de Metacholină

Capătul ce conţine atomul de azot cuaternar şi care cuplează cu situsul de afinitate, precum şi distanţele dintre acest atom şi atomii reactivi ce cuplează cu situsul de activitate, au rămas neschimbate. Pentru prelungirea duratei de acţiune s-a modificat capătul esterofil, dar numai atât cât a fost necesar pentru a-l face mai greu atacabil de acetilcholinesterază, fără a altera posibilitatea lui de a cupla cu situsul de activitate al receptorului muscarinic.

Primul compus realizat a fost un ester al ß-metil-cholinei cu acidul acetic (Metacholina), la care s-a introdus o grupare metilică în imediata apropiere a atomului unde acetilcholinesteraza operează scindarea moleculei. Gruparea adăugată îngreuiază accesul enzimei la punctul critic al moleculei. Modificarea configuraţiei în zona în care o moleculă suferă acţiunea enzimatică, în scopul protejării moleculei, se numeşte <u>împiedicare sterică</u>. Metacholina nu mai este astăzi utilizată în terapie, fiind un medicament depăşit.

Esterii cholinei şi ß-metil-cholinei cu acidul carbamic (Carbacholul şi Betanecholul) acţionează cu o oarecare selectivitate pe musculatura netedă a tractului gastro-intestinal şi a vezicii urinare. Produc însă efecte muscarinice şi pe celelalte structuri sensibile la acţiunea acetilcholinei. Având în structură azot cuaternar, aceste substanţe traversează foarte greu bariera hemato-encefalică şi nu au efecte asupra SNC, la dozele şi căile de administrare obişnuite. Sunt practic neatacate de cholinesteraza specifică şi nespecifică (fig. 38 şi fig. 39).

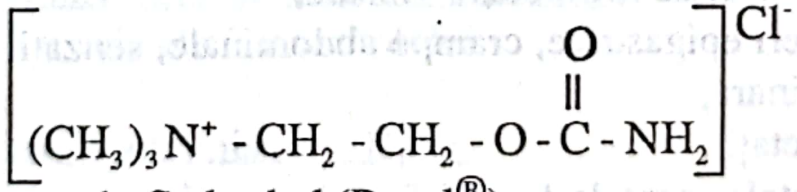


Fig. 38. Clorura de Carbachol (Doryl®)

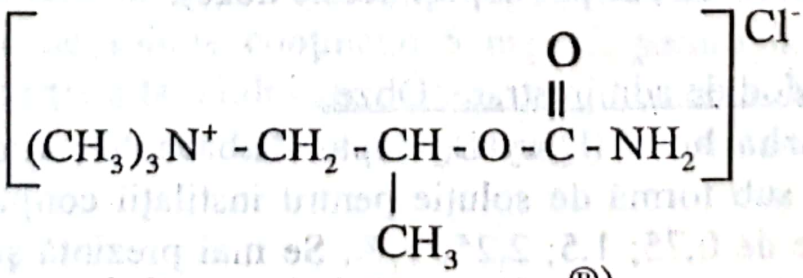


Fig. 39. Clorura de Betanechol (Urecholine®)

a. Carbacholul stimulează şi receptorii de tip nicotinic, iar la doze mari, şi pe cei ai musculaturii striate. De asemenea, eliberează acetilcholină din terminaţiile neuronilor cholinergici. Astfel, acţiunile Carbacholului pot fi numai parţial antagonizate cu Atropină.

Indicaţii: utilizarea sa în prezent este tot mai mult limitată în indicaţiile oftalmologice (tratamentul glaucomului), sub formă de soluţii pentru instilaţii conjunctivale.

Efectele Carbacholului se sumează cu cele ale inhibitorilor de acetilcholinesterază şi cholinesterază.

Contraindicaţiile majore:

- astmul bronşic (poate precipita crizele);
- hipertiroidia (poate provoca fibrilaţie atrială);
- insuficienţa coronariană (unde scăderea presiunii arteriale poate reduce în mod periculos debitul coronarian);
- ulcerul gastric sau duodenal (unde trebuie evitată stimularea secreţiei gastrice).

Efecte secundare:

- transpiraţii;
- salivaţie;
- cefalee;
- tulburări de acomodare vizuală;
- dureri epigastrice, crampe abdominale, senzaţii de tensiune în vezica urinară;
- eructaţii.

Efectele secundare pot fi îndepărtate de Atropină în doze de 0,5-1 mg (la nevoie, se pot depăşi aceste doze).

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Carbacholul** (Doryl®, Isopto Carbachol®, Miostat®) este condiţionat sub formă de soluţie pentru instilaţii conjunctivale, în concentraţie de 0,75; 1,5; 2,25; 3 %. Se mai prezintă şi sub formă de soluţie 0,01 % pentru injecţii i.m.

Este administrată i.v. sau i.m. cu precauţii pentru evitarea manifestării efectelor adverse sistemice.

Scanned with OKEN Scanner

b. Betanecholul este antagonizat competitiv de Atropină în toate acţiunile sale şi antagonizat fiziologic de medicamentele simpaticomimetice, acolo unde acţiunile adrenergice sunt antagoniste celor muscarinice. Efectele Betanecholului se sumează cu cele ale inhibitorilor de acetilcholinesterază şi cholinesterază.

Indicaţii:

- glaucom;
- pareze postoperatorii ale tubului digestiv (doze de 10-20 mg, de 3-4 ori/zi, preferenţial pe cale orală);
- ileus consecutiv unor stări toxice;
- atonie gastrică cu oprirea tranzitului stomacal după vagotomii bilaterale sau alte intervenţii chirurgicale (stimulează atât volumul cât şi secreţia gastrică, de aceea se va administra în timpul mesei; în cazul opririi complete a tranzitului gastro-duodenal, medicamentul se administrează s.c.);
- retenţii urinare postoperatorii sau postpartum, când nu există factori organici de obstruare a vezicii urinare (administrare s.c., în doze de 5 mg, cu repetare, după caz, la 15-30 minute, în retenţiile acute şi administrare pe cale orală în doze de 10 mg, de 3 ori/zi, în retenţiile cronice).

Contraindicaţiile şi efectele secundare ale Betanecholului sunt similare cu cele ale Carbacholului.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Clorura de Betanechol** (Urecholine®) este condiţionată sub formă de tablete de 5; 10; 25; 50 mg, pentru administrare orală şi sub formă de soluţie conţinând 5 mg/ml, pentru injectare s.c. Doza orală parţială la adult este de 5-30 mg, iar doza pentru administrare s.c. este cuprinsă între 2,5 şi 5 mg. Se pot administra 3-4 doze parţiale/zi.

1.2. Alcaloizi cholinomimetici şi derivaţii lor de sinteză

Dintre alcaloizii cholinomimetici, Pilocarpina, Muscarina, Arecholina şi Oxotremorina, acţionează în special pe receptorii

muscarinici. Nicotina, Lobelina acţionează în special pe receptorii nicotinici (detalii sunt prezentate în capitolul privind medicaţia ganglionilor vegetativi).

a. <u>Pilocarpina</u> este singurul alcaloid natural cholinomimetic folosit în terapie (fig. 40).

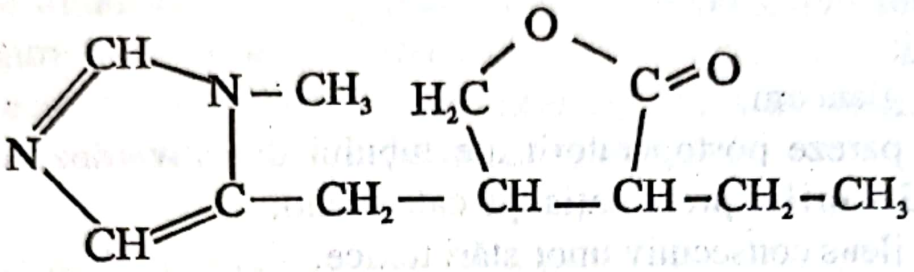


Fig. 40. Pilocarpina

Este indicată în terapia glaucomului. Se prezintă sub formă de soluţie oftalmică în concentraţie de 0,25; 0,5; 1; 4 %, pentru instilaţii conjunctivale, sub formă de ocusert (Ocusert-Pilo®20, Ocusert-Pilo®40), care eliberează lent substanţa activă şi sub formă de unguent cu Pilocarpină. Este contraindicată adminstrarea sistemică a Pilocarpinei, din cauza efectelor adverse.

b. <u>Muscarina şi Arecholina</u> sunt folosite numai în cercetarea experimentală.

Oxotremorina este un compus de sinteză, cu acţiune muscarinică, folosit pentru realizarea pe animale de experienţă a modelelor experimentale de parkinsonism (tremurături, ataxie, spasticitate). Acţionează la nivelul SNC probabil prin stimularea receptorilor muscarinici din ganglionii bazali.

2. <u>Parasimpaticomimetice cu acţiune indirectă</u>:

2.1. <u>Compuşii naturali</u>

<u>Fisostigmina</u> (Eserina) este singurul compus natural utilizat în terapie (fig. 41).

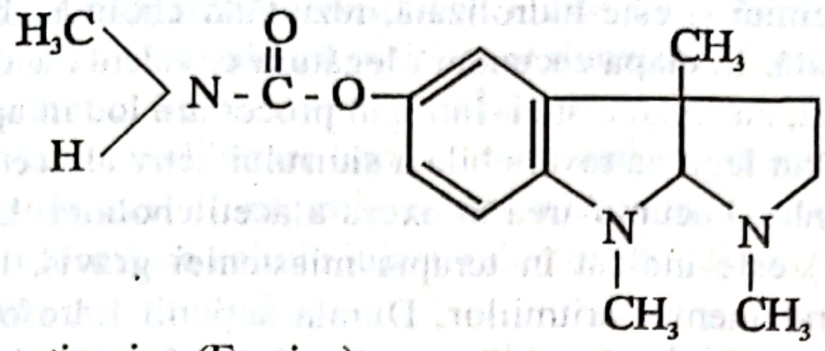


Fig. 41. Fisostigmina (Eserina)

Este un alcaloid care inhibă reversibil cholinesterazele. Este indicată în glaucom, sub formă de soluţie oftalmică cu o concentraţie de 0,25-0,50 %, pentru instilaţii conjunctivale. S-a experimentat administrarea parenterală a Fisostigminei (soluţie injectabilă conţinând 1 mg/ml, pentru administrare i.m. sau i.v. lentă) în boala Alzheimer (conform ipotezei patogenice a intervenţiei mecanismelor cholinergice în această afecţiune). Se consideră că administrarea Fisostigminei ar fi eficientă atât timp cât mai există neuroni cholinergici, aplicându-se o terapie de substituţie. Deşi s-au obţinut unele efecte favorabile, s-a renunţat la acest tip de terapie, din cauza efectelor adverse consecutive adminstrării sistemice.

2.2. Compuşii sintetici

2.2.1. Alcoolii simpli purtători ai unui grup amoniu cuaternar sunt reprezentaţi în terapie de **Edrofonium**.

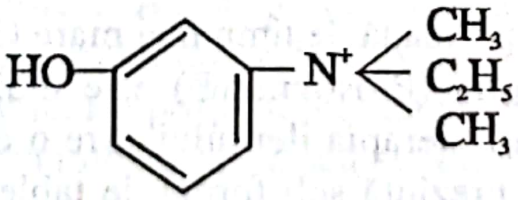
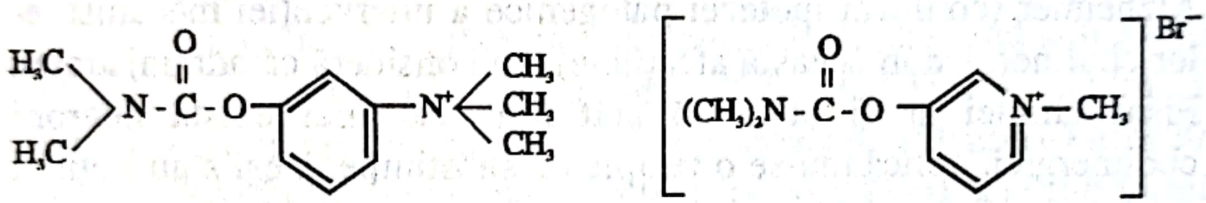


Fig. 42. Edrofonium

Acetilcholinesteraza este ţinta primară a acţiunii acestor medicamente dar poate fi, de asemenea, inhibată şi pseudocholinesteraza (Butiril-cholinesteraza). Acetilcholinesteraza este o enzimă extrem de activă. În etapa iniţială, acetilcholina se leagă la situsul

activ al enzimei şi este hidrolizată, rezultând cholină liberă şi enzimă acetilată. În etapa secundară legătura covalentă acetil-enzimă este scindată, cu fixarea apei. Întregul proces are loc în aproximativ 150 sec. Prin legarea reversibilă a situsului activ al acetilcholinesterazei se inhibă acumularea în exces a acetilcholinei. Edrofonium (Tensilon®) este indicat în terapia miasteniei gravis, tratamentul ileusului, tratamentul aritmiilor. Durata acţiunii Edrofoniului este de aproximativ 5-15 minute. Se prezintă sub formă de soluţie injectabilă 10 mg substanţă activă/ml.

2.2.2. Esterii de alcooli şi acid carbamic purtători ai unor grupări de amoniu cuaternar sau amoniu terţiar (**Neostigmina, Piridostigmina, Clorura de ambenonium, Demecarium**):



Neostigmină Bromură de Piridostigmină

Fig. 43. Neostigmina. Bromura de Piridostigmină

Acţionează asupra acetilcholinesterazei în două etape de hidroliză secvenţiale, asemănător cu acţiunea alcoolilor cuaternari, dar în urma primei etape se formează cholină liberă şi enzimă carbamilată. Legătura covalentă a enzimei carbamilate este considerată mult mai rezistentă la procesul secundar de hidratare şi acest proces se realizează într-o perioadă de timp mai mare (30 minute-6 ore).

a. Neostigmina (Prostigmin®) este indicată în tratamentul miasteniei gravis şi în terapia ileusului. Are o durată de acţiune de la 1/2 la 2 ore. Se prezintă sub formă de tablete de 15 mg cu administrare orală şi sub formă de soluţie injectabilă de concentraţii diferite (1/1000 în 10ml; 1/2000 şi 1/4000 într-un ml). Neostigmina mai este indicată în decurarizare. În miastenia gravis, dozele trebuie individualizate, iar efectele secundare de stimulare muscarinică pot fi antagonizate cu Atropină. În atonii se adminstrează 0,5-1 mg i.m. sau 7,50-30 mg pe cale orală.

Scanned with OKEN Scanner

b. Piridostigmina (Mestinon®) este indicată în miastenia gravis. Acţiunea se instalează mai lent şi durează 3-6 ore. Are şi un slab efect diuretic. Se prezintă sub formă de tablete de 60 mg şi tablete de 180 mg cu eliberare lentă a substanţei active sau sub formă de sirop conţinând 15 mg/ml, pentru adminstrare orală. Se mai prezintă sub formă de soluţie injectabilă conţinând 5 mg/ml, pentru administrare i.m. sau i.v. lent.

c. Clorura de ambenonium (Mytelase®) este indicată în miastenia gravis şi pentru decurarizare. Este un inhibitor de 6 ori mai puternic al cholinesterazei şi un antagonist de 2-4 ori mai puternic al curarei, comparativ cu Neostigmina. Poate fi eficentă în cazul în care Neostigmina şi Piridostigmina nu dau rezultate satisfăcătoare. Are o durată de acţiune de aproximativ 4-8 ore. Se prezintă sub formă de tablete de 10 mg, cu administrare orală.

d. Demecarium (Humorsol®) este indicat în terapia glaucomului. Are o durată de acţiune de 4-6 ore. Se prezintă sub formă de soluţie oftalmică în concentraţie de 0,125-0,25 %, pentru instilaţii conjunctivale.

2.3. Derivaţii organici ai acidului fosforic sunt inhibitori ireversibili ai acetilcholinesterazei. Într-o primă etapă aceşti agenţi se leagă de centrul activ al enzimei, producând hidroliza enzimei şi fosforilarea situsului activ al acesteia. Legătura covalentă fosfor-enzimă este extrem de stabilă şi este hidrolizată în apă într-o proporţie foarte redusă (100 ore). După etapa initială de legare-hidroliză, complexul enzimatic fosforilat poate suferi un proces denumit "de îmbătrânire". Acest proces implică distrugerea unei legături oxigen-fosfor a inhibitorului, având ca rezultat întărirea legăturii fosfor-enzimă. Proporţia îmbătrânirii, variază în funcţie de diferiţii compuşi organofosforaţi. Dacă se administrează înainte de etapa de îmbatrânire agenţi nucleofili puternici, cum ar fi Pralidoxima, se poate realiza scindarea legăturii fosfor-enzimă. Astfel, substanţele de tipul Pralidoximei, pot fi utilizate ca medicamente "regeneratoare de cholinesterază" în tratamentul intoxicaţiilor cu insecticide organofosforate (de exemplu, intoxicaţiile cu Parathion). Dacă procesul de îmbătrânire a avut loc, complexul enzimă-inhibitor este şi mai stabil şi este mult mai dificil de scindat,

Scanned with OKEN Scanner

chiar cu compuşi oximici regeneratori de cholinesterază. Terapia de urgenţă în intoxicaţia cu organofosforate se face cu Atropină, pe cale i.v., în doze de 200-300 mg/24 ore câteva grame/săptămână). În cazul gazelor toxice de luptă, cele două etape ale blocării acetilcholinesterazei se desfăşoară atât de repede, încât nu se mai poate face distincţie între ele, situaţia devenind astfel mult mai gravă. Gazele toxice de luptă, fiind liposolubile, se absorb şi prin piele, nu numai prin inhalaţie.

Datorită diferenţelor mari în ceea ce priveşte durata de acţiune, inhibitorii organofosforaţi ai cholinesterazei sunt denumiţi "inhibitori ireversibili" ai acesteia, în timp ce Edrofoniul şi Carbamaţii sunt consideraţi "inhibitori reversibili".

Dintre organofosforate, în terapie sunt utilizaţi: Echothiophate şi Metrifonate.

a. <u>Echothiophatul</u> (Phospholine®) este indicat în terapia glaucomului şi are o durată de acţiune de aproximativ 100 ore. Se prezintă sub formă de pulbere pentru soluţie oftalmică (concentraţii de 0,03; 0,06; 0,125; 0,25 %).

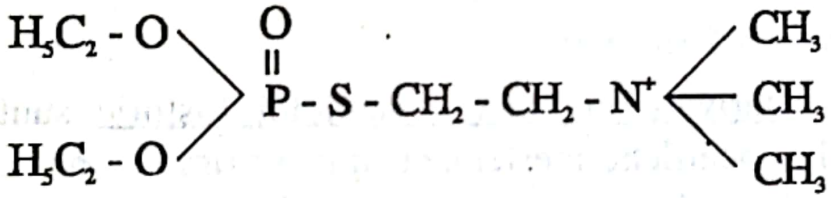


Fig. 44. Echothiophatul

b. <u>Metrifonatul</u> este o medicaţie alternativă pentru tratamentul infecţiilor cu Schistosoma haematobium. Se administrează pe cale orală în doze de 7,5-12,5 mg/kgc. Tratamentul se administrează în doză unică, în trei timpi, între care se lasă pauză de câte 14 zile. (Vezi capitolul "Antihelmintice")

<u>Cholinesterazele</u>

Cholinesteraza ŭmană purificată este folosită în tratamentul intoxicaţiilor cu organofosforate şi în cazul incidentelor de curarizare, după ce s-a administrat succinilcholină la bolnavi cu deficit genetic determinat al cholinesterazei nespecifice din plasmă şi ficat.

<u>Preparate</u>: Serum-Cholinesteraze, condiţionată în fiole conţinând sub formă liofilizată enzima din 500 ml plasmă umană.

Scanned with OKEN Scanner

Conţinutul fiolei este dizolvat într-un ml apă şi se injectează pe cale i.v.

II. Parasimpaticoliticele

1. Substanţe cu efect blocant la nivelul receptorilor muscarinici (M-cholinolitice sau antimuscarinice)

Substanţele antimuscarinice, numite încă şi parasimpaticolitice de tip atropinic, sunt antagonişti competitivi ai acetilcholinei şi ai altor substanţe muscarinice la nivelul receptorilor de tip muscarinic. Moleculele acestor substanţe seamănă cu acetilcholina la capătul ce cuplează cu situsul de afinitate, dar sunt mult mai mari la capătul opus, ceea ce împiedică cuplarea cu situsul de activitate.

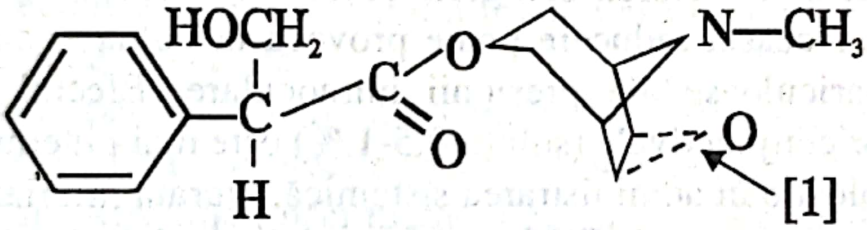


Fig. 45. Structura Atropinei (fără oxigen în poziţia 1) sau a Scopolaminei (cu oxigen în poziţia 1)

Se folosesc alcaloizi obtinuţi din *Solanacee*, derivaţi de semisinteză ai acestor alcaloizi şi produşi de sinteză.

1.1. Alcaloizii naturali cu acţiune antimuscarinică sunt Atropina şi Scopolamina. Aceşti alcaloizi sunt obţinuţi în special din: *Atropa belladona* (mătrăgună), *Hyoscyamus niger* (măselăriţă), *Datura stramonium* (laurul).

a. Atropina

Sub formă brută, Atropina şi Scopolamina au fost folosite încă din antichitate, iar sub formă pură Atropina a fost izolată de Mein, în 1831.

Scanned with OKEN Scanner

Farmacodinamie

La doze terapeutice, Atropina blochează numai receptorii muscarinici. Experimental, cu doze foarte mari, se blochează parţial şi sinapsa ganglionară şi sinapsa neuromusculară. Din cauza diferenţelor de permeabilitate, atropinicele nu antagonizează în mod egal efectele tonusului şi stimulării vagale.

Atropina inhibă puternic secreţia glandelor salivare şi sudoripare, reduce secreţia de mucus a mucoaselor respiratorii. În schimb, pentru inhibarea secreţiilor digestive sunt necesare doze mai mari. Secreţia mucoasei gastrice este puţin influenţată la omul sănătos şi aproape neinfluenţată la ulceroşi. După atropinice poate să scadă volumul secreţiei gastrice, dar concentraţia acidului clorhidric poate creşte.

La nivel ocular, Atropina produce paralizie ciliară, împiedicând acomodarea, şi paralizia sfincterului irian, determinând dilatarea pupilei şi reducerea scurgerii umorii apoase prin canalul lui Schlemm. Această reducere poate provoca la bolnavii cu glaucom creşteri pariculoase ale presiunii intraoculare. Efectul ocular al instilaţiilor conjunctivale (soluţii 0,5-1 %) este mai puternic decât al dozelor folosite în administrarea sistemică. Durata midriazei provocată de Atropină este de 7-10 zile, iar a cicloplegiei până la 12 zile.

Atropina inhibă acţiunea vagală asupra cordului. La doze de 1-2 mg, administrate pe cale s.c. sau i.v., frecvenţa cardiacă creşte la aproximativ 150 bătăi/minut. De obicei, creşterea frecvenţei este precedată de o bradicardie însoţită de tulburări de ritm. Dozele mari de Atropină pot provoca vasodilataţie cutanată.

Atropina reduce tonusul musculaturii netede, în special în stările spastice. Influenţează mai puţin motilitatea viscerelor. Efectul atropinei asupra spasmelor ureterale este mai slab, tonusul vezicii urinare scade concomitent cu creşterea tonusului sfincterian, ceea ce favorizează retenţia de urină. După 3 zile de administrare a Atropinei la bolnavi cu diaree, plexul Auerbach intervine şi, continuarea administrării Atropinei nu mai are efect, intestinul reluându-şi motilitatea.

La nivel central, Atropina are acţiune antiemetică, ameliorează simptomele bolii Parkinson (vezi capitolele "Antiemetice" şi "Medicaţia sistemului extrapiramidal").

Scanned with OKEN Scanner

Farmacocinetică

Atropina este bine resorbită după administrare pe cale orală, parenterală şi instilare conjunctivală. Atropina şi alţi agenţi terţiari se distribuie larg după absorbţie. Nivele semnificative sunt atinse în SNC după 30 minute-1 oră, efect care poate limita doza tolerată când medicamentul este administrat pentru efectele sale periferice. Derivaţii cuaternari traversează într-o foarte mică măsură bariera hemato-encefalică, ceea ce explică relativa absenţă a efectelor lor asupra SNC.

Atropina este metabolizată în cea mai mare parte în ficat, o mică parte eliminându-se nemetabolizată prin rinichi. Nivelul sanguin al Atropinei scade repede, dar acţiunea este îndelungată, din cauza legării puternice de receptor. Timpul de înjumătăţire plasmatic al Atropinei este de 2 ore. Efectul Atropinei asupra funcţiilor parasimpatice scade repede în toate organele, cu excepţia globilor oculari. Efectele asupra muşchiului irian şi asupra muşchiului ciliar persistă timp de 48-72 ore.

Unele specii, (iepurii), au o enzimă specifică (atropin-esteraza), care le conferă o protecţie aproape completă împotriva efectelor toxice ale Atropinei, prin metabolizarea rapidă a medicamentului.

Indicatii:

- în oftalmologie, când sunt necesare efecte midriatice de lungă durată (irite, prolaps irian etc.);
- în anestezie, preoperator, pentru reducerea secreţiei glandelor şi mucoaselor (de exemplu, a secreţiei mucoasei bronhice), reducerea reflexelor viscerale şi în scop antiemetic; reduce efectele secundare ale morfinei asupra centrului vomei şi tubului digestiv;
- în hipertensiuni intracraniene;
- în electroşoc;
- în intervenţiile chirurgicale în regiunea buco-farigiană;
- pentru suprimarea efectelor vagale asupra cordului;
- în tratamentul spasmelor tubului digestiv, căilor biliare, urinare, uterului, mai rar în spasmul bronşic;
- în terapia miasteniei, pentru a reduce efectele secundare consecutive administrării parasimpaticomimeticelor indirecte;

Scanned with OKEN Scanner

- în intoxicaţiile cu muscarină şi cu insecticide organofosforate.

Contraindicaţii:

- glaucom şi suspiciunea de glaucom;
- hipertrofia de prostată;
- scleroza coronariană (unde trebuie evitată creşterea frecvenţei cordului);
- la nou-născuţi şi copiii mici;
- boala ulceroasă cu hipersecreţie acidă.

Efecte adverse:

- reducerea sudoraţiei (poate favoriza, mai ales în climat cald, producerea insolaţiei);
- efecte antimuscarinice manifestate pe întreg teritoriul vagal (în timp ce efectul terapeutic vizează, cel mai frecvent, un singur organ).

Intoxicaţia cu Atropină. Apare mai frecvent la copii, după ingestia fructelor de Solanacee, a soluţiilor oftalmice sau a preparatelor folosite în terapia bolii Parkinson. Tabloul este dramatic, dar prognosticul este bun. La adult au fost salvate cazuri după ingestia a 1000 mg Atropină. Fără tratament, după doza de 100 mg, sunt citate atât supravieţuiri, cât şi decese. Efectele centrale ale Atropinei sunt mai periculoase decât cele periferice. Datorită imaturităţii barierei hemato-encefalice, copilul mic este foarte sensibil la Atropină, iar intoxicaţia se poate produce şi după instilaţii conjunctivale. Simptomele intoxicaţiei cu Atropină sunt reprezentate de: eritem, creşterea temperaturii prin reducerea sudoraţiei, uscaciunea mucoaselor, tahicardie, midriază. La doze mari, pot apare: stări confuzionale, pshihoze, halucinaţii, agitaţie, pierderea stării de conştienţă. Moartea se produce prin paralizie respiratorie de tip central.

Terapia intoxicaţiei cu Atropină se realizează prin scăderea temperaturii (împachetări reci), respiraţie artificială la nevoie, administrarea i.v. de doze mici de barbiturice de scurtă durată la bolnavii agitaţi, susţinerea echilibrului hidro-electrolitic.

Scanned with OKEN Scanner

Mod de administrare. Preparate. Doze.

* **Atropina** (Isopto Atropine®) se găseşte în fiole de 1 ml conţinând 0,25 mg sau 1 mg Sulfat de Atropină, sub formă de tablete de 0,4 şi 0,6 mg, sub formă de soluţie în concentraţie de 0,5; 1; 2; 3 % pentru instilaţii oftalmice şi sub formă de unguente 0.5-1 % substanţă activă.

În terapie se utilizează, de asemenea, extracte sau tincturi din alcaloizi de belladona, condiţionate sub formă de tablete de 15 mg (0,187 mg alcaloizi) şi sub formă de soluţie cu un conţinut de 0,27-0,33 mg/ml.

Pe teritoriul României sunt disponibile următoarele preparate:

* **Foladon**$^{(+)}$ (Bellafolin, Belafit), sub formă de comprimate care conţin 1/4 mg alcaloizi totali din rădăcină de belladona; dozele la adult sunt de 1 comprimat de 3 ori/zi.

* **Fobenal**$^{(+)}$ (Belladonal), sub formă de comprimate care conţin 1/4 mg alcaloizi totali din rădăcină de belladona şi 30 mg Fenobarbital. Nu se adminstrează la copiii sub 2 ani. La adulţi se administrează 1 comprimat de 3 ori/zi.

b. **Scopolamina**

Scopolamina are, din punct de vedere calitativ, aceleaşi acţiuni cu Atropina, cu excepţia efectelor centrale. La doze terapeutice, adminstrate pe cale parenterală, Scopolamina prezintă efecte sedative-hipnotice, uneori urmate de amnezie (vezi "Medicaţia stărilor de agitaţie"). În intoxicaţii, Scopolamina are numai efecte inhibitorii. Cantitativ, prezintă efecte mai puternice la nivel ocular şi asupra secreţiei salivare, efecte mai slabe asupra cordului şi a organelor abdominale. Durata midriazei şi a cicloplegiei după Scopolamină este de 3-7 zile.

Efecte secundare. La unele persoane pot apare stări de excitaţie. În rest efectele secundare sunt similare cu cele ale Atropinei.

Scanned with OKEN Scanner

Mod de adminstrare. Preparate. Doze.

* **Bromhidratul de Scopolamină** se prezintă sub formă de soluţie injectabilă, conţinând 0,3; 0,4; 1 mg substanţă activă/ml, pentru administrare s.c., în doze de 0,3-0,5 mg.

* Scopolamina se mai prezintă sub formă de capsule de **Scopolamină** (Isopto Hyoscine®) 0,25 mg substanţă activă, pentru adminstrare pe cale orală şi sub formă de "patch" cu aplicare transdermică, de 1,5 mg, care eliberează câte 0,5 mg/zi.

1.2. Medicamente antimuscarinice de semisinteză şi sinteză

Pentru a se reduce efectele asupra SNC, la administrarea sistemică s-au modificat structural alcaloizii naturali. Legându-se în mod stabil încă un radical la atomul de azot, s-au realizat compuşi cu grupări de tip onium, care traversează greu bariera hemato-encefalică.

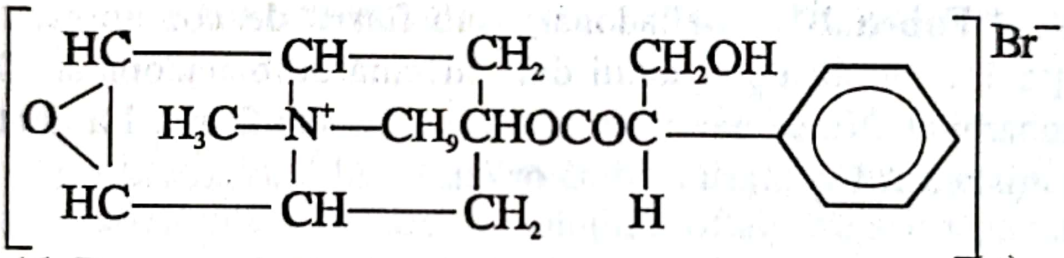


Fig. 46. Bromura de Butilscopolamină (Buscopan, Scobutil)

Aceşti compuşi traversează mai greu membrana intestinală şi membrana conjunctivală şi au la doze terapeutice şi o oarecare activitate ganglioplegică, dozele mari provocând hipotensiune postural şi impotenţă, iar prin supradozare (doze toxice) provoacă fenomene de curarizare. Se sugerează ipoteza că aceşti compuşi ar acţiona cu oarecare preferinţă asupra tubului digestiv, dar s-ar putea ca faptul să se datoreze acţiunilor ganglioplegice.

a. Dintre aminele cuaternare folosite în terapia bolilor gastro-intestinale şi a bolilor genito-urinare, menţionăm:

* **Anisotropina** (Valpin®) se prezintă sub formă de tablete de 50 mg, pentru administrare orală;

* **Clidinium** (Quarzan®), se prezintă sub formă de capsule de 2,5 mg şi 5 mg, pentru administrare orală;

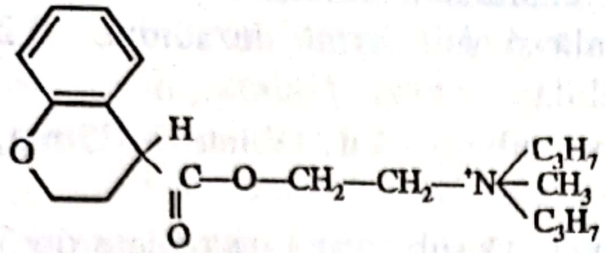
Scanned with OKEN Scanner

* **Glycopyrrolate** (Robin®), se prezintă sub formă de tablete de 1 şi 2 mg, pentru administrare orală şi sub formă de soluţie 0,2 mg/ml pentru administrare injectabilă;
* **Hexocyclium** (Tral®), se prezintă sub formă de tablete de 25 mg, pentru administrare orală;
* **Isopropamida** (Darbid®), se prezintă sub formă de tablete de 5 mg, pentru administrare orală;
* **Mepenzolate** (Cantil®), se prezintă sub formă de tablete de 25 mg, pentru administrare orală;
* **Methanthelina** (Banthine®), se prezintă sub formă de tablete de 50 mg, pentru administrare orală;
* **Methscopolamina** (Pamine®), se prezintă sub formă de tablete de 2,5 mg, pentru administrare orală;
* **Oxyphencyclimine** (Daricon®), se prezintă sub formă de tablete de 10 mg, cu administrare orală;
* **Propantheline** (Pro-Banthine®), se prezintă sub formă de tablete de 7,5 şi 15 mg, cu administrare orală.

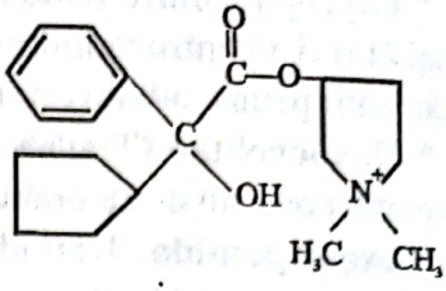
Menţionăm preparatele româneşti:

* **Butilscopolamina** (Buscopan, Scobutil$^{(+)}$), lipsit de efectele centrale ale Scopolaminei; folosit în special ca antispastic; acţionează ganglioplegic în special asupra ganglionilor vagali; se prezintă sub formă de comprimate 10 mg bromura de N-butilscopolamină, sub formă de soluţie apoasă injectabilă coţinând 10 mg/ml în fiole de 1ml, pentru administrare i.m. sau i.v. lentă şi sub formă de supozitoare (10 mg pentru adulţi şi 7,5 mg pentru copii); Doze: la adult, 1 cp x 3(4)/zi, 1 fiolă x 1(3)/zi, i.m. sau i.v. lent sau 1 supozitor x 1(5)/zi;
* **Scobutil-compus$^{(+)}$** (Buscopan Compositum), se prezintă sub formă de soluţie injectabilă conţinând 0,020 g bromură de N-butilscopolamină şi 2,5 g Noraminofenazonă; doze: la adult, în colici puternice, 1 fiolă i.v. lent, în celelalte cazuri, 1 fiolă i.m.; există şi supozitoare cu 0,010 g bromură de N-butilscopolamină şi 1 g Noraminofenazonă; doze: la adult, 1 supozitor x 1(4)/zi.

Scanned with OKEN Scanner



Propanthelina



Glycopyrrolate

Fig. 47. Amine cuaternare pentru utilizări în afecţiunile gastro-intestinale

b. Dintre aminele terţiare folosite în terapia bolilor gastro-intestinale şi a bolilor genito-urinare menţionăm:

* **Dicyclomine** (Bentyl ®), se prezintă sub formă de capsule de 10 şi 20 mg, sub formă de tablete de 20 mg şi sub formă de sirop conţinând 10 mg/5 ml, pentru administrare orală sau sub formă de soluţie injectabilă conţinând 10 mg/ml;
* **Oxyphencyclimine** (Daricon®), se prezintă sub formă de tablete de 10 mg pentru administrare orală;
* **Tridihexethyl** (Pathilon®), se prezintă sub formă de tablete de 25 mg pentru administrare orală.
* **Pirenzepina,** prezintă un grad de selectivitate în blocarea receptorilor muscarinici, fiind antagonist numai pe receptorii M_1, M_3 şi M_4, fără a bloca receptorii M_2. De aceea, se poate administra şi la pacienţii cu boală ulceroasă şi tahicardii asociate (nu produce creşterea frecvenţei cardiace).

Pirenzepina (Gastrozepin®) se prezintă sub formă de comprimate de 25 mg, conţinând pirenzepină dihidroclorică.

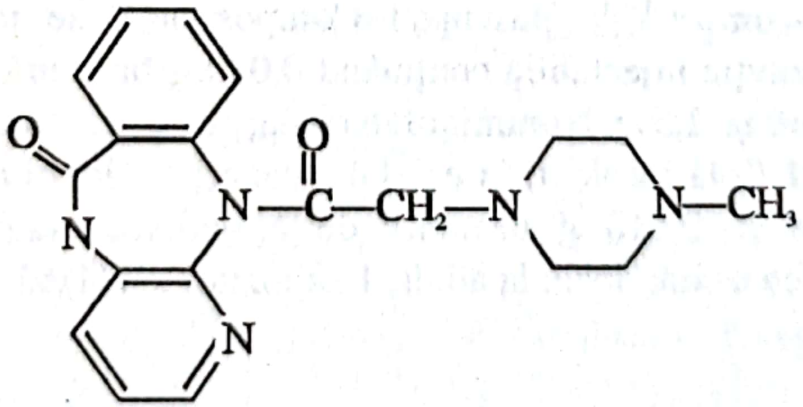


Fig. 48. Pirenzepina

c. Aminele cuaternare utilizate în tratamentul astmului bronşic sunt reprezentate de **Ipratropium** (Atrovent®).

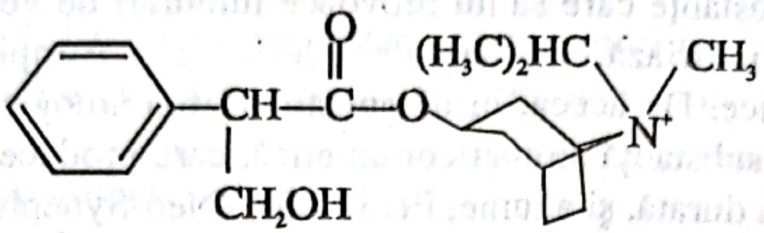


Fig.49. Ipratropium

Medicamentul se prezintă sub formă de aerosoli. Ipratropium prezintă dezavantajul că determină o creştere a vâscozităţii secreţiei bronşice. Detalii vor fi prezentate în capitolul "Terapia astmului bronşic".

d. Aminele terţiare utilizate în **tratamentul bolii Parkinson** sunt reprezentate de **Benztropina** (Cogentin®) (Vezi capitolul "Tratamentul bolii Parkinson").

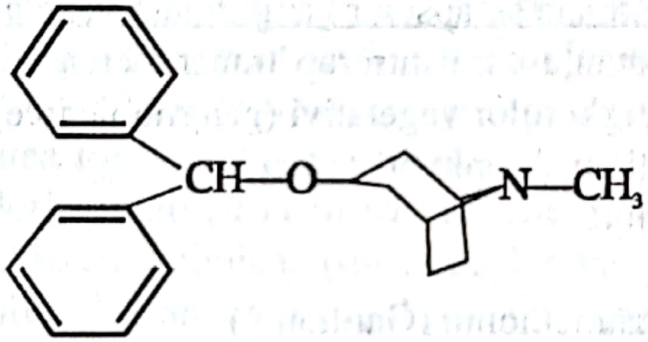


Fig. 50. Benztropina

e. În oftalmologie sunt utilizate următoarele medicamente antimuscarinice:

* **Homatropina** (Homatropine®), se prezintă sub formă de soluţie oftalmică 2,5 % pentru instilaţii conjunctivale; durata midriazei este de 1-3 zile, durata cicloplegiei este 1-3 zile;
* **Cyclopentolate** (Cyclogyl®), se prezintă sub formă de soluţie oftalmică 0,5; 1; 2 % pentru instilaţii conjunctivale; durata midriazei este de o zi, iar a cicloplegiei de 1/4-1 zi;
* **Tropicamida** (Mydriacyl Ophthalmic®), se prezintă sub formă de soluţie oftalmică 0,5-1 % pentru instilaţii conjunctivale; durata midriazei şi a cicloplegiei este de 6 ore.

Medicamentele antimuscarinice prezentate mai sus, sunt folosite mai mult pentru producerea midriazei în scop terapeutic, în

Scanned with OKEN Scanner

terapia diferitelor infecţii oculare (irite, irido-ciclite), pentru tratamentul prolapsului irian etc. Pentru diagnosticul oftalmologic sunt necesare substanţe care să nu provoace tulburări de vedere prin cicloplegie şi midriază, timp atât de îndelungat ca Atropina şi derivatele atropinice. De aceea, în diagnosticul oftalmologic se foloseşte mai mult o substanţă simpaticomimetică, care produce midriază de foarte scurtă durată, şi anume, Fenilefrina (Neo-Synephrine®).

III. Substanţe cu acţiune la nivelul ganglionilor vegetativi

Substanţele cu acţiune la nivelul ganglionilor vegetativi pot fi grupate astfel:

1. Blocante ale sinapselor ganglionare vegetative:

1.1. Substanţe care întrerup transmiterea stimulilor eferenţi în totalitatea ganglionilor vegetativi (ganglioplegice):

- Derivaţi cu amoniu cuaternar:

* Tetraetilamoniul
* Pentolinium
* Bromura de azamethoniu (Ganlion®)
* Hexamethoniu

- Structuri cu funcţii amidice secundare:

* Mecamilamina (Inversine®)

- Structuri cu funcţii amidice terţiare:

* Pempidina

- Derivaţi sulfonici:

* Camsilatul de trimetaphan (Arfonad®)

1.2. Substanţe care blochează un singur sau un număr limitat de ganglioni vegetativi:

* Anestezicele locale (detaliile sunt prezentate în capitolul "Anestezice locale")

2. Stimulante ale transmisiei ganglionare:

2.1. Compuşi de metil-amoniu:

* Fenoxietiltrimetilamoniu
* Tetrametilamoniu

Scanned with OKEN Scanner

2.2. Alcaloizi naturali:

* Nicotina
* Lobelina

2.3. Substanţe care acţionează pe receptori necholinergici şi stimulează ganglionii simpatici şi medulosuprarenala:

* Histamina
* 5-Hidroxitriptamina
* Angiotensina II

(Notă: stimularea α inhibă, iar stimularea ß facilitează transmisia ganglionară. Pentru detalii, vezi capitolele respective.)

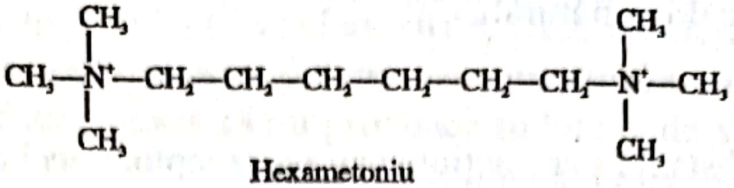
Ganglioplegicele

Aceşti agenţi blochează acţiunea acetilcholinei şi a agoniştilor similari, la nivelul receptorilor nicotinici (Nn) ai ganglionilor vegetativi parasimpatici şi simpatici. De asemenea (sau chiar, în mod exclusiv), unii compuşi blochează canalul ionic la poarta căruia se află cholinoceptorul nicotinic. Datorită capacităţii lor de a bloca întreaga transmisie vegetativă, ganglioplegicele sunt foarte mult utilizate în cercetările de fiziologie şi farmacologie. Pe de altă parte, selectivitatea lor scăzută le conferă atât o inocuitate redusă, cât şi efecte nedorite, care au făcut ca majoritatea dintre ele să fie abandonate în utilizarea clinică. Aplicarea lor terapeutică majoră rămâne în controlul, de scurtă durată, al presiunii arteriale.

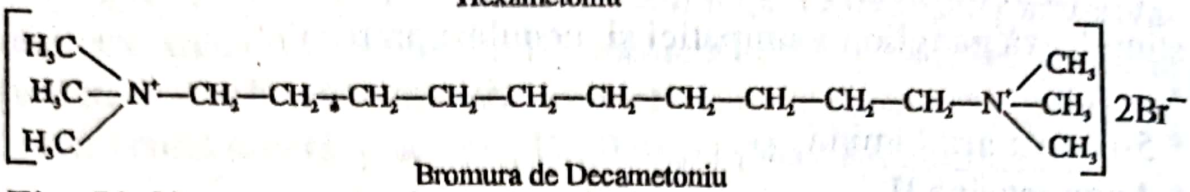
Farmacocinetică

Toate substanţele blocante ganglionare cu interes în practica medicală sunt amine sintetice. Prima substanţă recunoscută ca având această acţiune a fost Tetraetilamoniul (TEA). Din cauza acţiunii sale de foarte scurtă durată, s-a cercetat şi s-a introdus în clinică Hexametoniul, primul medicament eficient pentru ţinerea sub control a hipertensiunii arteriale (HTA). Decametoniul, analog al Hexametoniului, este un agent eficient, blocant depolarizant la nivelul joncţiunii neuromusculare (fig. 51):

Scanned with OKEN Scanner



Hexametoniu



Bromura de Decametoniu

Fig. 51. Hexametoniu. Bromura de Decametoniu

Deoarece ganglioplegicele cu structură de amoniu cuaternar sunt slab absorbite după administrarea pe cale orală, s-a pus la punct structura Mecamilaminei, un compus cu grupare amidică secundară, care prezintă un grad crescut de absorbţie la nivelul tractului gastro-intestinal:

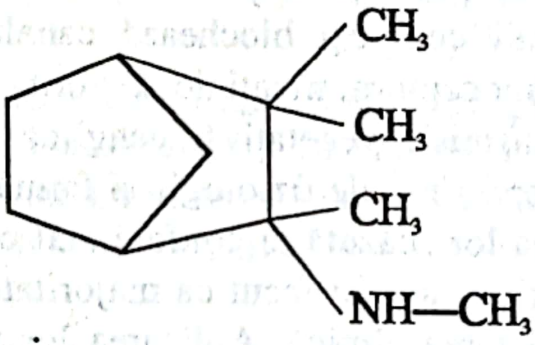


Fig. 52. Mecamilamina

Derivaţii sulfonici, de tipul Trimetaphan-ului, sunt ganglioplegice cu acţiune de scurtă durată:

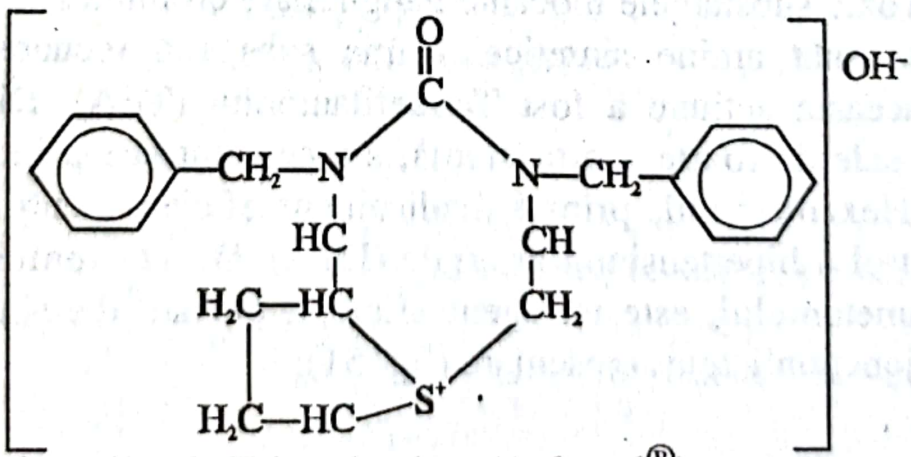


Fig. 53. Camsilat de Trimethaphan (Arfonad®)

Trimetaphanul este inactivat rapid după administrarea pe cale orală şi, de aceea, se administrează pe cale i.v., în perfuzie lentă.

Farmacodinamie

Mecanism de acţiune:

Receptorii nicotinici ai ganglionilor (Nn), ca şi cei ai joncţiunii neuromusculare de la nivelul musculaturii scheletice (Nm), reprezintă ţinta blocadei depolarizante şi nedepolarizante. Nicotina însăşi, carbamilcholina şi chiar acetilcholina (dacă se administrează cu un inhibitor de cholinesterază) pot produce blocarea ganglionară depolarizantă.

Blocantele nedepolarizante ale receptorilor Nm sunt reprezentate de: d-Tubocurarină, Gallamină, Pancuronium, Vecuronium, Tracrium, iar blocantele depolarizante ale receptorilor Nn sunt reprezentate de: Decametoniu şi Succinilcholina.

Toate substanţele utilizate în prezent ca ganglioplegice sunt în general clasificate în grupa antagoniştilor competitivi nedepolarizanţi. Date recente sugerează ipoteza că Hexametoniul produce mai mult blocarea ganglionară prin ocuparea situsurilor canalului ionic controlat de receptorul acetilcholinic şi nu prin ocuparea cholinoceptorului însuşi. Din contra, Trimetaphafanul se pare că blochează receptorul nicotinic şi nu situsurile canalului ionic. Alte date avansează ipoteza că blocarea poate fi parţial înlăturată prin creşterea concentraţiilor agoniştilor naturali, ca de exemplu, acetilcholina. Alţi receptori de pe celulele postganglionare modulează procesele transmisiei ganglionare. Totuşi, efectele obţinute prin cuplarea cu aceşti receptori cu acetilcholina nu sunt suficiente pentru a înlătura efectele obţinute după administrarea unor doze mari de Hexametoniu sau Trimetaphan.

Efecte la nivelul organelor şi sistemelor:

1. SNC: agenţii cuaternari de amoniu şi Trimetaphanul sunt lipsiţi de efecte centrale, pentru că nu traversează bariera hematoencefalică. Mecamilamina, care pătrunde uşor în SNC, produce: sedare, tremor, mişcări coreiforme, tulburări mentale.

2. Globii oculari: ganglioplegicele determină cicloplegie şi scăderea acomodării vizuale (muşchiul ciliar este inervat de

Scanned with OKEN Scanner

parasimpatic), dilataţie moderată a pupilei (unde există inervaţie dublă SNV, cu predominenţa tonusului parasimpatic).

3. Sistemul cardio-vascular: ganglioplegicele determină o scădere importantă a tonusului arteriolar şi venomotor. Tensiunea arterială poate să scadă brusc, deoarece atât rezistenţa vasculară periferică, cât şi întoarcerea venoasă sunt scăzute. Ganglioplegicele pot determina hipotensiune arterială ortostatică, deoarece sunt blocate reflexele posturale, care în mod normal previn staza venoasă. La nivelul cordului, scad forţa contractilă şi determină o moderată tahicardie (nodulul sino-atrial este dominat de sistemul nervos parasimpatic).

4. Tractul gastro-intestinal: ganglioplegicele scad secreţia gastrică (efect care nu este suficient pentru a fi utilizat în tratamentul ulcerului peptic), inhibă profund motilitatea gastro-intestinală şi produc constipaţie marcată.

5. Alte sisteme:

- Musculatura netedă a tractului genito-urinar este parţial dependentă de SNV. Blocada ganglionară poate uneori determina tenesme vezicale şi poate precipita retenţia urinară la barbaţi cu hipertrofie de prostată.
- Funcţia sexuală este afectată (atât erecţia, cât şi ejacularea). Efectul poate fi prevenit prin administrarea unor doze moderate.
- Ganglioplegicele pot determina blocarea transpiraţiei. Totuşi, hipertermia nu constituie o problemă, deoarece vasodilataţia cutanată este, în general, suficientă, pentru a menţine o temperatură corporală normală.

Indicaţiile Camsilatului de Trimetaphan (Arfonad®):

- în crizele acute de HTA, cu sau fără complicaţii (insuficienţă cardiacă acută, edem pulmonar acut);
- pentru realizarea unei hipotensiuni controlate, în vederea reducerii sângerării în chirurgia oftalmologică şi neurochirurgie.

Interacţiuni cu alte medicamente care acţionează la nivelul SNV:

Deoarece receptorii celulelor efectoare (muscarinic, α şi ß) nu sunt blocaţi, pacienţii care primesc ganglioplegice pot răspunde integral la acţiunea medicamentelor care influenţează SNV. De

Scanned with OKEN Scanner

fapt, răspunsurile pot fi exagerate, din cauza reflexelor homeostatice, care moderează în mod normal răspunsurile vegetative şi care în aceste situaţii sunt absente.

Efecte adverse:

Toxicitatea ganglioplegicelor este limitată de efectele vegetative descrise mai sus.

Camsilatul de Trimetaphan determină urmatoarele efecte adverse:

- simpatoplegie (hipotensiune arterială ortostatică marcată şi disfuncţie sexuală);
- parasimpatoplegie (constipaţie, retenţie urinară, precipitarea glaucomului, vedere "voalată", uscăciunea gurii);
- uneori, reacţii alergice (este eliberator de histamină).

Datorită efectelor adverse şi modului său de acţiune, Camsilatul de Trimetaphan este utilizat doar în crizele de HTA, numai în spital, sub stricta supraveghere medicală.

Se administrează pe cale parenterală, i.v. în perfuzie lentă, sub formă de soluţie 1 %., cu glucoză 5 %. În criza de HTA, ritmul administrării este de 0,1-1 mg/minut. Produsul este condiţionat în fiole de 10 ml cu soluţie conţinând 500 mg/10 ml.

Stimulante ale ganglionilor vegetativi

Nicotina

Nicotina este un alcaloid lichid, prezent în frunzele de tutun.

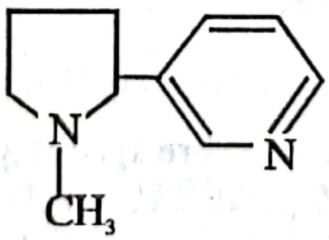


Fig. 54. Nicotina

a. Intoxicaţia acută cu Nicotină este mai importantă din punct de vedere al gravităţii, decât efectele cronice asociate cu fu-

Scanned with OKEN Scanner

matul. În asociere cu alte substanţe, Nicotina este utilizată în producerea unor insecticide.

În intoxicaţia acută, doza letală de Nicotină este de aproximativ 40 mg (o picătură de lichid pur din acest alcaloid). Aceasta reprezintă cantitatea de Nicotină din două ţigări obişnuite. Din fericire, cea mai mare cantitate de Nicotină din ţigări este distrusă prin ardere sau se pierde prin "scuturarea" ţigării. Ingestia insecticidelor cu Nicotină sau a tutunului de către copii este în mod obişnuit urmată de vărsături, care limitează cantitatea de alcaloid care se absoarbe.

Cele mai periculoase dintre efectele toxice ale unei doze mari de Nicotină sunt:

- acţiunile stimulante centrale, care determină convulsii, ajungându-se până la comă şi oprire respiratorie;
- depolarizarea plăcii neuromusculare a musculaturii scheletice, care poate conduce la blocadă depolarizantă şi paralizie respiratorie;
- HTA şi aritmii cardiace.

Tratamentul este orientat simptomatic. Excesul muscarinic rezultat din stimularea ganglionului parasimpatic este controlat cu Atropină. Stimularea centrală este în mod obişnuit tratată cu anticonvulsivante, administrate parenteral (de exemplu, Diazepam). Blocada neuromusculară nu răspunde la tratamentul farmacologic şi necesită respiraţie mecanică.

Din fericire, Nicotina este metabolizată şi eliminată relativ repede. Pacienţii care supravieţuiesc în primele 4 ore după intoxicaţie, în mod obişnuit, îşi revin complet, dacă nu s-au produs hipoxie şi leziuni cerebrale.

b. Intoxicaţia cronică

În 1979, se aprecia de către specialiştii americani că fumatul ţigărilor este "cea mai răspândită cauză de boală şi de moarte prematură în SUA". În 1985, se aprecia că mai mult de 30 % din 565000 de decese ale bolnavilor coronarieni şi 30 % din 416000 decese prin cancere în SUA, ar putea fi atribuite fumatului. În România, consumul anual de ţigări pe cap de locuitor, a crescut de la 1445,51 în 1976 la 1591,20 în 1984 şi continuă să crească.

Scanned with OKEN Scanner

Nu se ştie dacă Nicotina contribuie prin ea însăşi la realizarea efectelor adverse determinate de tabagismul cronic. Este mai probabil că Nicotina contribuie la creşterea riscului bolilor vasculare şi la morţile subite (prin infarcte) asociate cu fumatul. Este posibil ca Nicotina să contribuie şi la creşterea incidenţei recurenţelor ulcerului la fumătorii cu ulcer peptic.

SUBSTANŢE CARE INFLUENŢEAZĂ COMPONENTA SIMPATICĂ A SNV

Catecholaminele

Sunt substanţe cu efecte farmacodinamice diferite, care prezintă în structura lor o grupare catecholică (orto-difenolică): adrenalina, noradrenalina, dopamina (fig. 55):

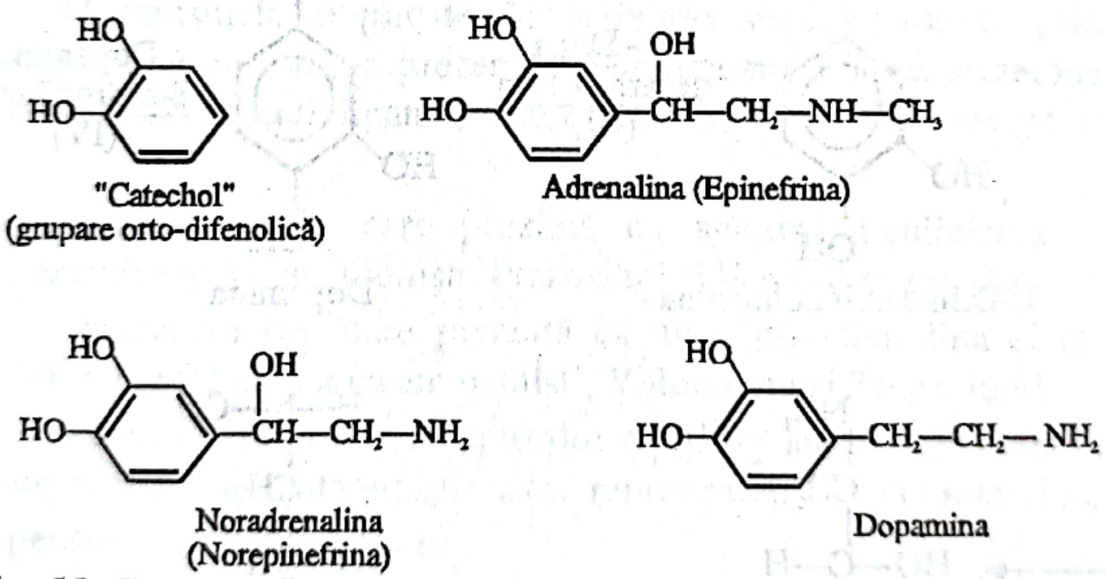


Fig. 55. Gruparea "catechol" şi catecholaminele

Noradrenalina este eliberată de neuronul postganglionar al simpaticului periferic, de o serie de neuroni cerebrali şi de medulosuprarenală. Adrenalina este produsă de medulosuprarenală şi de alte organe cromafine. Dopamina este mediatorul chimic al mai multor sisteme neuronale centrale şi, posibil a unor fibre vegetative periferice.

Scanned with OKEN Scanner

Sinteza catecholaminelor este realizată în organism, plecând de la fenilalanină sau tirozină (fig. 56):

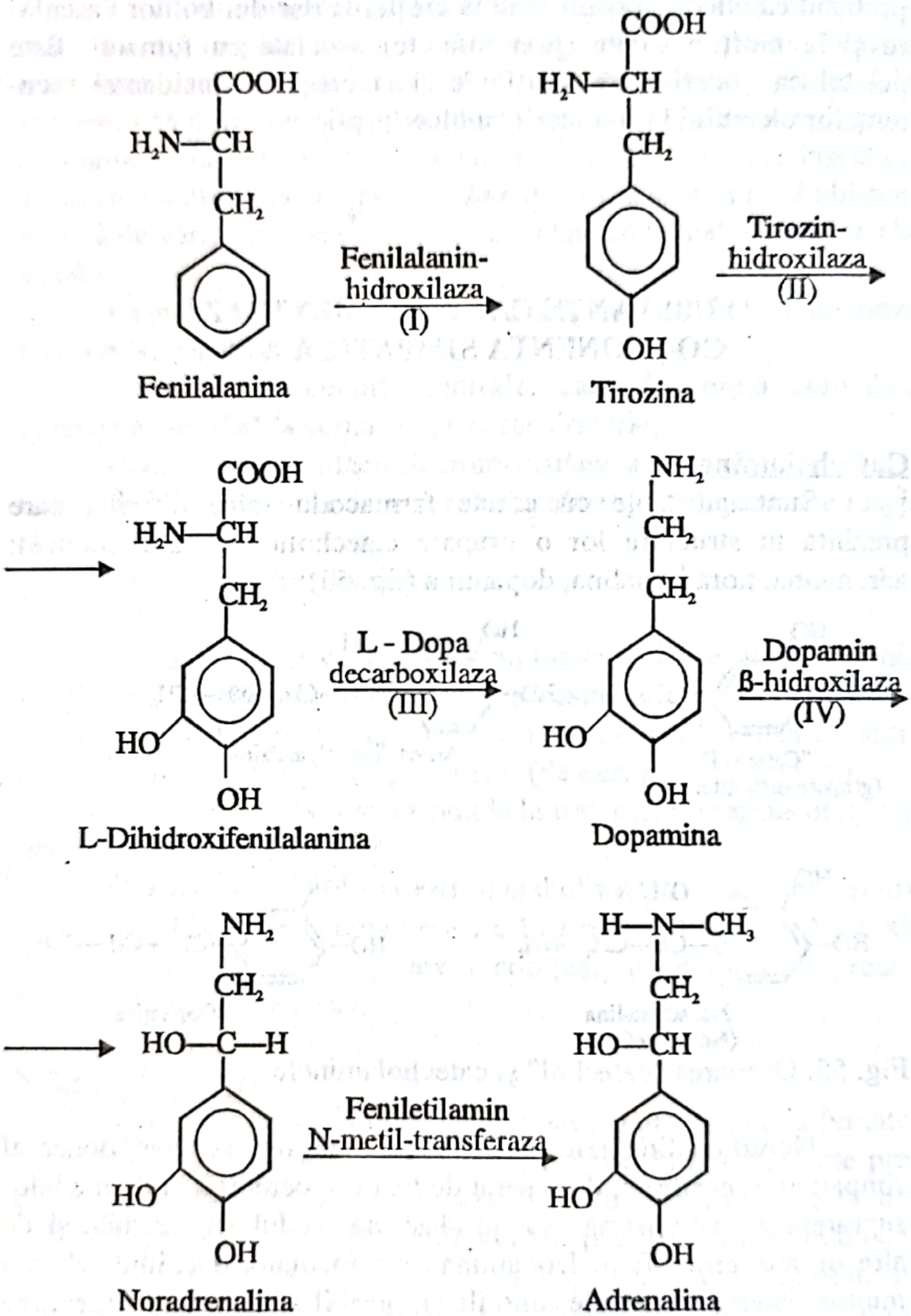


Fig. 56. Schema sintezei catecholaminelor

În neuronii producători de dopamină sau noradrenalină, sinteza se opreşte la etapa respectivă.

Moleculele catecholaminelor şi a unor substanţe înrudite pot trece, în funcţie de pH, într-o formă polarizată. Această formă, caracteristică pH-ului fiziologic, le permite să interacţioneze cu receptorii şi explică faptul că traversează foarte greu bariera hematoencefalică.

Mecanisme de acţiune ale catecholaminelor

Efectele farmacodinamice ale catecholaminelor sunt mediate prin receptori situaţi la suprafaţa membranei celulelor efectoare. Aceşti receptori sunt cuplaţi cu proteina G. Pentru receptorii adrenergici există o proteină stimulatoare a adenilciclazei (Gs) şi o proteină inhibitoarea adenilciclazei (Gi).

Receptorii α

Mecanismele implicate în activarea receptorilor α prin catecholamine nu sunt, în prezent, bine elucidate. Folosind metode experimentale cu radioliganzi, s-au definit două tipuri de receptori α:

- receptorii α_1, care prezintă ca agonişti Fenilefrina şi Methoxamina şi, ca antagonişti, Prazosinul şi Fenoxibenzamina;
- receptorii α_2, care prezintă ca agonişti, Clonidina şi α-metil-noradrenalina, iar ca antagonişti, Yohimbina şi Tolazolinul.

Agoniştii comuni ai receptorilor α_1 şi α_2 sunt Adrenalina şi Noradrenalina, iar antagoniştii sunt reprezentaţi de Fentolamină, atât pentru α_1, cât şi pentru α_2.

Receptorii α_1 sunt localizaţi postsinaptic, la nivelul celulelor efectoare reprezentate de celulele musculare netede. Receptorii α_2 sunt localizaţi presinaptic, în terminaţiile nervoase adrenergice, plachete, adipocite şi celule musculare netede.

Date experimentale relativ recente demonstrează existenţa a 2 subtipuri de receptori α_1 (care se diferenţiază pe baza afinităţii lor pentru ligandul WB-4101-α_{1A} sau pe baza inactivării prin Cloretilclonidină): α_{1A} şi α_{1B}. La nivelul splinei şi ficatului se

Scanned with OKEN Scanner

găsesc mai ales receptori α_{1B}, iar la nivelul cordului, neocortexului, rinichiului, arterei caudale, vaselor deferente şi hipocampului, se găsesc în egală măsură receptori α_{1A} şi receptori α_{1B}. Mesagerul secund al sistemelor care funcţionează pe baza subtipurilor de receptori α_1 este diferit. Subtipul α_{1B}, sensibil la Cloretilclonidină, stimulează formarea Inositol-1,4,5-trifosfatului, în timp ce receptorul α_{1A}, rezistent la Cloretilclonidină, nu poate activa fosfolipaza C, dar deţine controlul porţilor canalelor de calciu membranare.

Efecul observat după activarea receptorilor α_1 este o creştere a concentraţiei ionilor de calciu citosolic. Se pare că acest efect nu implică o modificare a activităţii adenilciclazei sau a concentraţiei AMPc intracelular, cu excepţia, totuşi, a activităţii receptorilor α_1 din unele regiuni ale creierului.

În unele celule musculare netede, activarea receptorilor α_1 conduce la un influx de ioni de calciu prin membrană, probabil prin deschiderea canalelor de calciu "receptor-dependente". În multe alte celule, activarea receptorilor α_1 duce la scindarea polifosfoinozitidelor, în inozitoltrifosfat şi diacilglicerol. O proteină de cuplaj G cuplează receptorii α_1 la fosfolipaza C. Inozitol-1,4,5-trifosfatul determină eliberarea ionilor de calciu sechestraţi din depozitele intracelulare, care cresc concentraţia plasmatică de Ca^{2+} liber şi determină activarea diferitelor protein-kinaze Ca^{2+}-dependente. Inozitol-1,4,5-trifosfatul este defosforilat secvenţial, formându-se în final inozitolul liber. Pe de altă parte, datorită metabolizării, 1,4,5-trifosfatului, pot fi produşi diferiţi alţi izomeri fosforilaţi ai inozitolului, care se acumulează, semnificaţia biologică a acestor molecule fiind neclară. Diacilglicerolul activează o protein-kinază C, al cărei rol fiziologic nu este pe deplin elucidat. În unele celule, kinaza C determină iniţierea diviziunii celulare. Kinaza C poate, de asemenea, să regleze răspunsurile de lungă durată, după activarea receptorilor α_1.

Cercetări experimentale cu radioliganzi definesc, de asemenea, două subtipuri de receptori α_2: α_2A şi α_2B. Plachetele umane prezintă numai receptori α_2A, în timp ce cortexul prezintă în cantităţi similare ambele subtipuri de receptori. Medicamentele cu

Scanned with OKEN Scanner

utilizare clinică (Prazosinul, Clorpromazina, Yohimbina şi Oximetazolina) au afinităţi diferite pentru receptorii α_2A şi α_2B. Relativ recent, s-a demonstrat experimental existenţa unui al 3-lea subtip -receptorii α_2C.

Unii receptori α_2 inhibă adenilciclaza şi determină scăderea nivelelor intracelulare de AMPc. Deşi acest efect a fost confirmat de o multitudine de date experimentale, nu este încă suficient de clar dacă această acţiune este exclusivă sau reprezintă doar expresia majoră a modului de activare a receptorilor α_2. Astfel, agonişti ai receptorilor α_2 determină agregare plachetară şi o scădere a nivelelor de AMPc în plachete, dar nu se poate preciza dacă agregarea este rezultatul scăderii AMPc. Inhibarea adenilciclazei mediată prin receptorii α_2 se poate realiza prin intermediul unei proteine reglatoare inhibitorii (Gi), care cuplează cu receptorii α_2 pentru a inhiba adenilciclaza. Au fost avansate două ipoteze asupra modului în care activarea proteinei Gi conduce la inhibarea adenilciclazei,şi anume:

- subunităţile ß şi γ ale proteinei Gi se combină cu subunităţile α libere ale proteinei Gs, făcându-le inactive;
- subunitatea α a proteinei Gi inhibă direct activitatea adenilciclazei.

Unii autori susţin că sunt posibile ambele mecanisme. S-ar părea că unele efecte ale receptorilor α_2 sunt independente de capacitatea lor de a inhiba adenilciclaza. Dintre mecanismele posibile prin care sunt mediate aceste efecte se menţionează activarea Na^+/H^+ sau modularea canalelor ionice prin Gi.

Receptorii ß

Ca şi receptorii α, receptorii ß au fost identificaţi şi caracterizaţi cu ajutorul radioliganzilor. Au fost descrişi compuşi cu înaltă selectivitate pentru aceşti receptori. Au fost clonate gene pentru 3 tipuri de receptori ß şi au fost determinate structurile acestora: $ß_1$, $ß_2$ şi $ß_3$.

Receptorii $ß_1$ sunt localizaţi postsinaptic, pe celulele efectoare, în special la nivelul cordului, apoi, în adipocite şi creier şi presinaptic în terminaţiile nervilor noradrenergici şi celulele juxtaglomerulare ale rinichilor.

Scanned with OKEN Scanner

Receptorii $ß_2$ sunt localizaţi postsinaptic, la nivelul celulelor efectoare, în special celulele musculaturii netede şi ale muşchiului cardiac. Receptorii $ß_1$ sunt mai numeroşi la nivelul cordului decât receptorii $ß_2$. Receptorii $ß_3$ sunt localizaţi postsinaptic, la nivelul celulelor efectoare, în special în adipocite.

Mecanismul activării receptorilor ß s-a studiat detaliat.Activarea, atât a receptorilor $ß_1$, cât şi a receptorilor $ß_2$ determină, la rândul ei, activarea unei adenilciclaze şi creşterea conversiei ATP-ului la AMPc. Activarea acestei enzime este mediată de proteina de cuplaj stimulatoare (Gs). AMPc este mesagerul secund major al activării receptorilor ß. De exemplu, în ficatul multor specii de mamifere, activarea receptorilor ß, creşte sinteza AMPc, ceea ce conduce la un lanţ de evenimente, care culminează cu activarea unei glicogén-fosforilaze ce determină scindarea glicogenului, cu formarea de glucoză-1-fosfat (mecanismul glicogenolizei provocate de catecholamine):

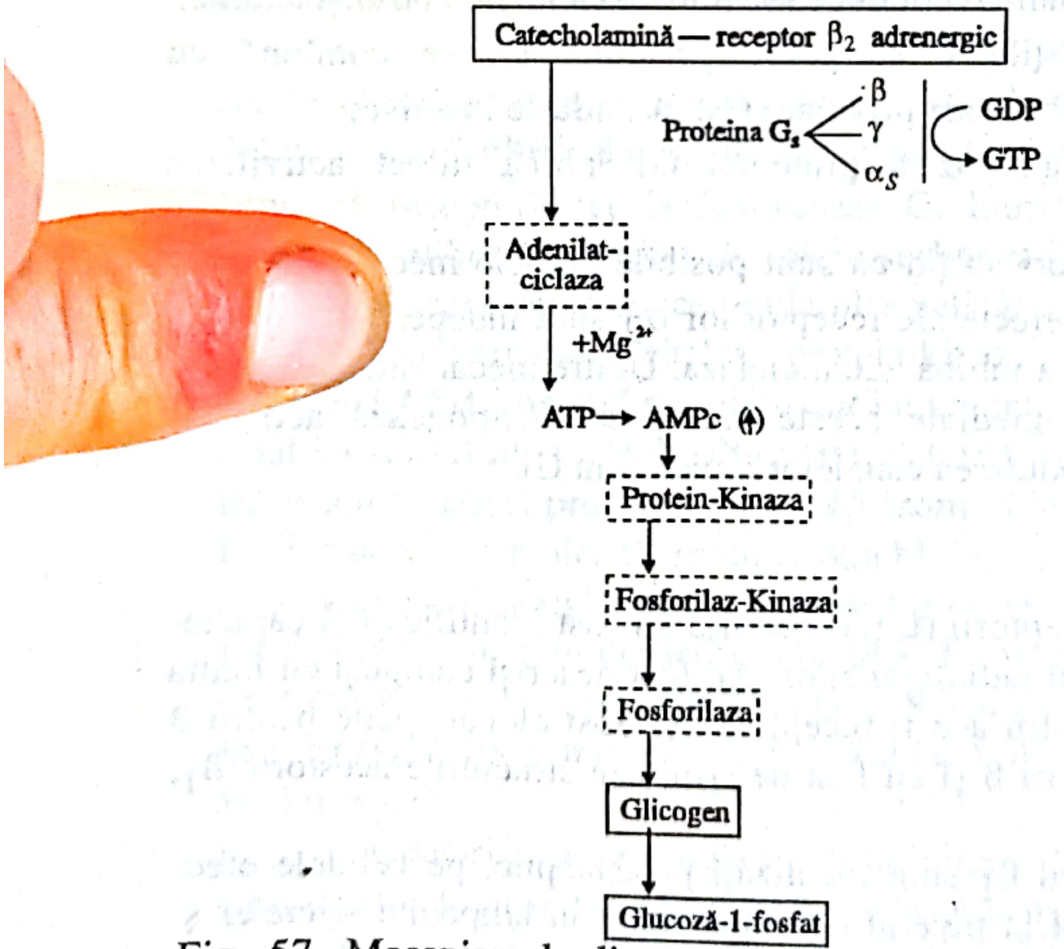


Fig. 57. Mecanismul glicogenolizei provocate de catecholamine prin activarea receptorilor β_2 de la nivelul ficatului

Scanned with OKEN Scanner

La nivelul cordului activarea receptorilor ß creşte influxul calciului prin membrana celulară şi sechestrarea lui în interiorul celulei. Activarea receptorilor ß iniţiază relaxarea musculaturii netede. Deşi mecanismul nu este pe deplin elucidat, s-a avansat ipoteza că este implicată fosforilarea miozin-kinazei cu lanţ uşor. Agoniştii $ß_2$ (şi alte substanţe care cresc AMPc) pot astfel determina relaxarea musculaturii netede prin accelerarea inactivării miozin-kinazei cu lanţ uşor (MLCK) şi prin facilitarea expulziei calciului din celule. (Vezi capitolul "Substanţe cu acţiune asupra musculaturii netede").

Au fost definiţi agoniştii şi antagoniştii receptorilor ß, astfel:

- receptorii $ß_1$ prezintă ca agonişti, Noradrenalina, Dobutamina şi Prenalteronul, iar ca antagonişti, Metoprololul, Acebutololul, Alprenololul, Atenololul şi Esmololul;
- receptorii $ß_2$ prezintă ca agonişti, Fenoterolul, Albuterolul, Terbutalina şi Metaproterenolul, iar ca antagonişti, Butoxamina.

Agoniştii comuni ai receptorilor $ß_1$ şi $ß_2$ sunt Isoproterenolul şi Adrenalina, iar antagoniştii, atât pentru $ß_1$, cât şi pentru $ß_2$ sunt reprezentaţi de: Propranolol, Timolol, Nadolol şi Pindolol.

Receptorii dopaminergici

Au fost descrise 5 tipuri de receptori dopaminergici: D_1, D_2, D_3, D_4 şi D_5. Dintre aceste tipuri, doar receptorii D_1 şi D_2 au fost complet caracterizaţi, din punct de vedere al localizării şi mecanismelor moleculare de acţiune.

Receptorii D_1 sunt prezenţi în: creier, ţesuturi efectoare, în special musculatura netedă a patului vascular renal, iar presinaptic, sunt localizaţi pe nervii terminali.

Receptorii D_2 sunt localizaţi în creier şi terminaţiile nervoase presinaptice.

Mecanismul de acţiune al receptorilor D_1 este mediat de stimularea adenilciclazei. Astfel, stimularea receptorilor D_1 determină, de exemplu, relaxarea musculaturii netede, prin acumularea de AMPc, în patul vascular (unde dopamina este un vasodilatator). Unii receptori D_2 din glanda pituitară) inhibă activitatea adenilciclazei. Alţi receptori D_2 pot determina efecte farmacodinamice, în urma cuplării lor cu agoniştii specifici, prin creşterea conductanţei

Scanned with OKEN Scanner

ionului de potasiu. Mecanismul utilizat de autoreceptorii presinaptici D_2 nu este încă elucidat.

Reglarea receptorilor

1. Reglarea presinaptică

Principalul mecanism de control feed-back negativ se găseşte la nivelul presinaptic al SNV. Un receptor α_2, localizat la nivelul terminaţiilor nervoase presinaptice, este activat de noradrenalină şi de molecule similare; această activare, în continuare, scade eliberarea noradrenalinei din terminaţia nervoasă. Din contra, un receptor $ß_1$ presinaptic facilitează eliberarea de noradrenalină. Activarea selectivă a receptorilor α_2, printr-un medicament, poate să reducă efectele simpatice, prin scăderea eliberării de noradrenalină endogenă. Unele medicamente antihipertensive acţionează pe această cale (Clonidina, α-Metilnorepinefrină). Receptorii presinaptici care reglează eliberarea unuia dintre neurotransmiţători, au fost denumiţi autoreceptori. Controlul inhibitor al eliberării neurotransmiţătorului nu este limitat numai la propria sa inhibare. Terminaţiile nervilor adrenergici pot, de asemenea, regla, alţi receptori (heteroreceptori), cum ar fi receptorii pentru Acetilcholină (receptori M_1), receptorii pentru prostaglandine şi receptorii pentru polipeptide. Reglarea presinaptică, cu ajutorul unei varietăţi de mediatori chimici, are loc, probabil, în toate fibrele nervoase.

2. Reglarea postsinaptică

După cum s-a precizat şi mai sus, răspunsurile mediate prin receptorii adrenergici nu sunt fixe şi nici statice. Numărul şi funcţia receptorilor adrenergici pe suprafaţa celulelor şi răspunsurile acestora pot fi reglate de înseşi catecholaminele, de alţi hormoni, precum şi de o serie de medicamente. Numărul şi funcţia acestor receptori depind de vârstă, de anumite stări patologice, precum şi de numărul stărilor patologice. Toate acestea pot modifica intensitatea răspunsului fiziologic al unui ţesut la catecholamine. Una dintre cele mai studiate forme de reglare a receptorilor este desensibilizarea adrenoceptorilor sau toleranţa sau reacţia refractară sau tahifilaxia, care poate să apară după expunerea la catecholamine şi medicamente simpaticomimetice. Practic, după expunerea unei celule sau a unui ţesut la un agonist, după o perioadă de timp, celu-

Scanned with OKEN Scanner

la, respectiv, ţesutul, încep să răspundă mai puţin la stimularea în continuare cu acelaşi agonist. Acest mecanism poate limita potenţialul terapeutic al agenţilor simpaticomimetici.

Mecanismele implicate în desensibilizarea celulelor la răspunsurile mediate prin ß-adrenoceptori, care activează adenilciclaza, au fost studiate în detaliu. Se pare că intervin cel puţin 3 mecanisme distincte:

a. în unele celule, desensibilizarea este determinată de sechestrarea receptorului (un eveniment rapid şi tranşant, în care recptorul a fost făcut temporar nedisponibil pentru activare prin agonişti);

b. un al doilea mecanism, "down-regulation" (adică dispariţia receptorilor din celulă), poate avea loc prin acţiunea enzimelor pe receptor sau prin scăderea sintezei;

c. în al treilea rând, fosforilarea receptorului pe situsul citoplasmatic prin protein-kinaza A sau kinaza receptorului ß-adrenergic (ßARK), poate leza cuplarea receptorului ß cu Gs. Fosforilarea indusă de ßARK poate "rupe" cuplarea la Gs, parţial, prin facilitarea asocierii unei proteine "de oprire" (cu GM = 48000 δ, asemănătoare proteinei Gs), cu ß-adrenoceptorii fosforilaţi.

O altă formă a reglării postsinaptice, implică modularea fiecărui proces primar, la nivelul complexului neurotransmiţător-receptor, prin procese simultane, realizate prin intermediul unora sau altora dintre mediatorii chimici, care acţionează pe diferiţi receptori.

Transmiterea ganglionară este un exemplu bun în această "ierarhie" a proceselor. Celulele post-ganglionare sunt activate (depolarizate), în urma legării unui ligand specific (de exemplu, Acetilcholina) la un receptor nicotinic (Nn). Răspunsul primar (potenţialul postsinaptic rapid excitator (EPSP) transmis prin acest proces este adesea urmat de o lentă dezvoltare, de lungă durată, a unui postpotenţial hiperpolarizant - un inhibitor al potenţialului postsinaptic (IPSP). Hiperpolarizarea implică deschiderea canalelor de K^+, prin intermediul receptorilor dopaminergici sau al cholinoreceptorilor M_2.

IPSP este urmat de un mic şi lent potenţial postsinaptic, aparent determinat de închiderea canalelor de K^+ la care este legat

Scanned with OKEN Scanner

cholinoceptorul M_1. În plus, este produs un EPSP întârziat, lent, prin eliberarea unui peptid, substanţa P, de către colateralele fibrelor senzoriale. Aceste potenţiale lente servesc la modularea răspunsurilor celulei postsinaptice, la acţiunea primară excitatorie a nervului presinaptic.

Efectele farmacodinamice ale catecholaminelor

Adrenalina acţionează pe receptorii α_1, α_2, $ß_1$, $ß_2$. Noradrenalina acţionează pe receptorii α_1, α_2, $ß_1$ şi foarte slab pe receptorii $ß_2$, iar Dopamina acţionează pe receptorii α, ß şi D (D_1 - D_5).

1. Efecte la nivelul diferitelor organe şi sisteme

a. Globii oculari: prin receptorii α_1 , este contractat muşchiul radial, iar prin receptorii ß, este relaxat muşchiul ciliar.

b. Cordul: prin receptorii $ß_1$ este accelerat nodulul sino-atrial, sunt accelerate zonele ectopice de "pace-maker" şi creşte forţa de contracţie a cordului. Catecholaminele cresc viteza de conducere, tendinţa la automatism a nodulului atrio-ventricular, fasciculelor Hiss şi Purkinje. Eficienţa cordului este diminuată de adrenalină. Prin receptorii α_1 creşte forţa de contracţie a cordului.

c. Vasele sanguine: prin receptorii α, este contractată musculatura netedă vasculară (din vasele mucoaselor, pielii şi vasele splahnice). Vasele muşchilor striaţi sunt relaxate prin receptorii $ß_2$ şi contractate prin receptorii α. La doze mici de adrenalină, se produce relaxarea vaselor respective, receptorii $ß_2$ fiind mai sensibili. La doze mari de adrenalină, se produce contracţia acestor vase, deoarece predomină efectul pe receptorii α.

Musculatura netedă a vaselor coronare prezintă receptori de tip α (vasoconstrictori), $ß_1$, $ß_2$ (dilatatori) şi D (dilatatori). Datorită mecanismelor de reglare, predomină efectul dilatator.

În vasele glandelor salivare şi în vasele renale, predomină receptorii α, deci efectele sunt constrictoare. Musculatura netedă a vaselor cerebrale răspunde la stimularea catecholaminelor prin constricţie de intensitate mică (receptori α), iar musculatura venelor prin contracţie moderată (receptori α).

Scanned with OKEN Scanner

Vasele pulmonare prezintă receptori α şi ß (predomină efectele dilatatoare).

Spre deosebire de restul viscerelor abdominale, la nivelul ficatului, se produce vasodilataţie.

Adrenalina scade permeabilitatea capilară şi postcapilară (dacă aceasta este crescută de factori patologici, cum ar fi reacţiile alergice).

Presiunea arterială: la doze mici (0,1 g/kgc), adrenalina poate scădea tensiunea arterială, datorită efectelor vasodilatatoare. La 10 g/kgc, la un adult, creşte presiunea sistolică, scade cea diastolică, presiunea medie este foarte puţin crescută, efectul fiind rezultanta scăderii rezistenţei periferice globale şi a creşterii frecvenţei cu creşterea debitului cardiac. La doze mari, presiunea arterială creşte şi, prin ripostă vagală, frecvenţa cardiacă este scăzută. Noradrenalina creşte rezistenţa periferică la toate dozele, presiunea arterială creşte şi, prin ripostă vagală, frecvenţa cardiacă scade. Dopamina produce dilataţie în teritoriul renal, mezenteric, rezistenţa periferica scade, efectul inotrop este puternic, creşte debitul cardiac, dar modificările frecvenţei şi tensiunii arteriale sunt mici.

d. Musculatura netedă bronhiolară: prin receptorii $ß_2$, este relaxată musculatura netedă a bronhiilor.

e. Tractul gastro-intestinal:

- musculatura netedă a tubului digestiv este relaxată prin receptorii α_2 şi $ß_2$ (probabil, prin inhibiţia presinaptică a activităţii parasimpaticului).

- sfincterele tractului gastro-intestinal sunt contractate prin receptorii α.

- Secreţia gastro-intestinală nu este influenţată de simpatic. Prin receptorii α sunt inhibate plexurile mezenterice.

f. Musculatura netedă a tractului genito-urinar: peretele vezicii urinare este relaxat prin receptorii $ß_2$. Sfincterul este contractat prin receptorul α_1. Musculatura uterină, în timpul sarcinii, este relaxată prin receptorii $ß_2$ şi contractată prin receptorii α. Prin receptorii α este stimulată ejacularea.

Scanned with OKEN Scanner

g. Pielea: prin receptorii α, este stimulată contracţia muşchilor netezi pilomotori. Tot prin receptori α se produce transpiraţie palmară.

2. Efectele metabolice ale catecholaminelor. Efectele pe glandele exocrine şi endocrine

a. Catecholaminele influenţează funcţiile metabolice ale ficatului, şi anume: gluconeogeneza, prin receptori α sau $ß_2$ (în funcţie de specie) şi glicogenoliza, prin receptorii α sau $ß_2$.

În condiţii fiziologice, catecholaminele produc: hiperglicemie, hiperlactacidemie şi hiperkaliemie. Hiperglicemia se realizează prin:

- stimulare $ß_2$ (creşte glicogenoliza şi inhibă sinteza glicogenului);
- stimulare α sau $ß_2$ (stimulează gluconeogeneza);
- reducerea prelevării glucozei în periferie;
- inhibarea, prin receptorii α_2, a secreţiei de insulină din celulele de tip ß ale insulelor Langerhans.

Hiperlactacidemia este o consecinţă a glicogenolizei musculare. Catecholaminele, în concentraţii mari pot determina acidoze metabolice. Activarea receptorilor $ß_2$ induce captarea K^+ în celule, ceea ce determină o scădere a K^+ extracelular. Aceasta conduce la o scădere a concentraţiei potasiului plasmatic în timpul stresului sau la o protecţie împotriva unei creşteri a potasiului plasmatic în timpul unui efort fizic. Catecholaminele produc hiperlipemie. Acest efect este mediat prin receptorii $ß_3$, a căror stimulare produce lipoliză (recptorii α_2 inhibă lipoliza, iar receptorii $ß_1$ şi $ß_3$ o stimulează).

b. La nivelul rinichiului, prin receptorii $ß_1$, se produce stimularea eliberării de renină, iar prin receptorii α_2, este inhibat acest efect. În condiţii fiziologice, catecholaminele intervin în reglarea metabolismului bazal. Creşterea metabolismului (efectul calorigen) poate atinge valori de 20-30 %, după doze uzuale de adrenalină. Noradrenalina joacă un rol important în apărarea faţă de frig a organismului uman. Catecholaminele, în condiţii fiziologice, cresc consumul de oxigen.

Scanned with OKEN Scanner

c. Glandele exocrine sunt influenţate de catecholamine. Astfel, prin receptorii α, secreţia exocrină pancreatică şi cea salivară de apă şi K^+, sunt inhibate.

d. Glandele endocrine: prin stimularea receptorilor ß, creşte sinteza de melatonină din glanda pineală.

Stimularea simpatică determină eliberarea de prostaglandine.

În concluzie, se poate afirma că stimularea simpatică globală aduce organismul în starea ce permite depunerea unui efort maxim. În condiţii de stres, sistemul simpatic poate acţiona printr-o descărcare globală. El poate acţiona şi strict localizat, de exemplu, în adaptarea pupilei la întuneric.

Farmacocinetica catecholaminelor

După administrare pe cale orală, catecholaminele sunt rapid inactivate în tubul digestiv şi ficat. Cu acizii, ele formează săruri solubile, care sunt bine resorbite la locul de injectare. Catecholaminele sunt inactivate prin metabolizare, cu participarea enzimelor catechol-oxi-metiltranferaza (COMT - enzimă prezentă în intestin şi ficat) şi a monoaminooxidazei (MAO -prezentă în tot corpul, în special în ficat şi rinichi). Cea mai mare parte din catecholaminele exogene şi cele eliberate de suprarenale sunt inactivate întâi de COMT şi apoi de MAO. Catecholaminele din ţesutul nervos sunt în parte inactivate de MAO intraneuronal, iar extraneuronal de COMT. Noradrenalina eliberată la nivel sinaptic, este în cea mai mare parte recaptată de terminaţia care a eliberat-o. Inhibitorii COMT, MAO şi ai recaptării, amplifică şi prelungesc acţiunea catecholaminelor. Datorită activităţii de mare intensitate a MAO în mitocondria nervului terminal, la acel nivel există un turnover semnificativ al Noradrenalinei, chiar în porţiunea terminală. După ce produşii metabolici sunt excretaţi în urină, aceştia pot fi determinaţi prin metode de laborator (uneori, estimaţi sub forma "valorii totale a acidului homovanilic şi a metanefrinelor"), în probe de urină recoltate în 24 ore.

Scanned with OKEN Scanner

I. Simpaticomimeticele

1. Simpaticomimetice α, ß stimulante

1.1. Adrenalina (Epinefrina)

Adrenalina are o acţiune presoare puternică. Mecanismul responsabil pentru creşterea presiunii sistolice, după eliberarea Adrenalinei sau după administrarea de compuşi cu acţiune similară, este legat de acţiunile sale inotrop-pozitive şi cronotrop-pozitive, la nivelul cordului (unde predomină receptorii $ß_1$) şi de vasoconstricţia indusă în majoritatea paturilor vasculare (prin receptori de tip α). Adrenalina activează, de asemenea, şi receptorii $ß_2$ din unele vase, determinând dilataţia lor. În consecinţă, rezistenţa totală periferică reală este scăzută, explicând scăderea presiunii diastolice în unele situaţii, cum ar fi după injectare de Adrenalină.

Indicaţii:

Şocul anafilactic şi reacţiile alergice la medicamente afectează atât aparatul respirator cât şi cel cardio-vascular. Sindromul, caracterizat prin bronhospasm, congestia mucoaselor, angioedem şi colaps cardio-vascular, răspunde, de obicei, rapid la administrarea subcutanată a Adrenalinei, în doze de 0,3-0,5 mg (0,3-0,5 ml din soluţia 1:1000). Adrenalina este medicamentul de elecţie în şocul anafilactic deoarece creşte eficienţa agonistului endogen la nivelul receptorilor α, $ß_1$ şi $ß_2$; stimularea tuturor celor trei tipuri de receptori este de un real folos, în revenirea pacientului din şocul anafilactic. În terapia secundară a anafilaxiei, se mai utilizează glucocorticoizi şi antihistaminice, dar medicamentul ce trebuie administrat iniţial este Adrenalina.

Adrenalina, în soluţii 1/50000 - 1/10000 sau Noradrenalina în soluţii cu aceleaşi diluţii, sunt indicate pentru sângerările difuze de la suprafaţa pielii sau mucoaselor. Pentru a prelungi acţiunea (întârziind reabsorbţia) anestezicelor locale, se adaugă Adrenalină (1/20000 -1/100000), Noradrenalină sau derivaţi de sinteză.

Scanned with OKEN Scanner

În astmul bronşic, însoţit de edem al mucoasei, se administrează Adrenalină în doze de 0,3-0,8 mg s.c. (în restul cazurilor, se indică derivaţi de sinteză $ß_2$-stimulatori).

În lipsa Isoproterenolului, Adrenalina se poate folosi în blocul atrio-ventricular şi, administrată intra-cardiac, în stopul cardiac.

Adrenalina şi agenţii ß-blocanţi se numără printre agenţii terapeutici ai glaucomului. Adrenalina, în administrare locală (soluţie 1-2 %), scade presiunea intraoculară, în primul rând prin creşterea drenării umorii apoase. Efectul benefic al Adrenalinei poate fi legat parţial de desensibilizarea răspunsurilor mediate prin receptorii ß-adrenergici.

Contraindicaţii:

- Scleroze coronariene, tahiaritmii;
- Adrenalina şi Noradrenalina sunt contraindicate în scleroze cerebrale.
- Ciclopropanul, calciul, hipertiroidia măresc tendinţa catecholaminelor de a provoca fibrilaţii ventriculare.
- Nu se vor utiliza la anestezii locale executate la degete, urechi, nas, penis, unde pot provoca necroze ischemice.

Efecte adverse:

La persoane sensibile şi la hipotiroidieni, Adrenalina şi Noradrenalina pot provoca anxietate, paloare, palpitaţii. ţinând seama că, la doze terapeutice, substanţele nu traversează practic bariera hemato-encefalică, anxietatea se explică fie prin pătrunderea în unele zone localizate din creier, fie prin semnale aferente de la receptorii periferici. La doze mari, se observă creşterea tensiunii arteriale, edem pulmonar, moarte prin fibrilaţie ventriculară sau accidente vasculare.

Preparate, Mod de administrare, Doze.

* **Adrenalina** (Epinefrina, Adrenalină clorhidrat®) se prezintă sub formă de soluţie pentru administrare s.c., în diluţii 1/1000 (1 mg/ml), 1/10000 (0,1 mg/ml), 1/100000 (0,01 mg/ml); sub formă de soluţie pentru instilaţii conjunctivale (0,25; 0,5; 1,2 %) şi soluţie pentru administrare la nivelul mucoasei nazale, 0,1 % picături şi spray; 0,2 mg şi 0,27 mg/spray (Primatene Mist®, Bronkaid Mist®).

Scanned with OKEN Scanner

1.2. Noradrenalina (Norepinefrina, Levarterenol) are efecte similare cu Adrenalina asupra receptorilor $ß_1$ la nivelul cordului şi stimulează în mod similar receptorii α. În consecinţă, Noradrenalina creşte rezistenţa periferică şi presiunea diastolică şi sistolică. Reflexele compensatorii vagale tind să contracareze efectele directe cronotrop pozitive ale Noradrenalinei; totuşi efectele inotrop pozitive sunt menţinute.

Indicaţii:

Noradrenalina, în diluţii de 1/10000 - 1/50000, se utilizează pentru sângerări difuze ale mucoaselor. În diluţii 1/20000 - 1/100000, Noradrenalina se asociază cu anestezicele locale, pentru a le prelungi acţiunea.

Efecte secundare. Contraindicaţii.Sunt aceleaşi cu ale Adrenalinei.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Noradrenalina** (Norepinefrina, Levophed®) este condiţionată în fiole cu soluţie injectabilă, conţinând 1 mg/ml. Se mai foloseşte bitartrat de Noradrenalină, fiole a 1 ml cu 2 sau 4 mg substanţă activă (Arterenol®, Norartrinal$^{(+)}$).

1.3 Dopamina

Este precursorul metabolic imediat al Noradrenalinei. Activează receptorii D_1 în diferite paturi vasculare, determinând vasodilataţie. Efectele Dopaminei asupra fluxului sanguin renal pot fi utilizate clinic. Activarea receptorilor presinaptici D_2, care suprimă eliberarea de Noradrenalină, contribuie la realizarea acestor efecte, cu o intensitate încă neelucidată. În plus, Dopamina activează receptorii $ß_1$ la nivelul cordului. La doze mici, are un efect relativ mic asupra creşterii rezistenţei periferice. În urma perfuziei cu doze mari, însă, Dopamina activează receptorii α vasculari, determinând vasoconstricţie. Astfel, concentraţiile mari de Dopamină pot mima acţiunile Adrenalinei.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii:

Cu excepţia şocului anafilactic, în tratamentul celorlalte forme de şoc, Adrenalina şi Noradrenalina nu sunt indicate, din cauza efectelor cardiace şi a vasoconstricţiei din teritoriul visceral, ce agravează hipoxia unor organe vitale.

În prezent, este folosită Dopamina pentru efectul puternic inotrop pozitiv, creşterea volumului pe minut, creşterea redusă a frecvenţei cordului şi păstrarea eficienţei, redistribuirea masei circulatorii cu favorizarea organelor vitale, crescând irigaţia rinichiului şi a ficatului, favorizând diureza. Dopamina şi Dobutamina sunt singurele indicate în şocul cardiogen.

Contraindicaţii: sunt aceleaşi cu ale celorlalte catecholamine.

Efecte secundare: Dopamina poate provoca greaţă, vărsături, dureri anginoase.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Dopamina clorhidrat** (Intropin®) se prezintă sub formă de soluţie injectabilă conţinând 40, 80, 160 mg/ml sau 80, 160, 320 mg/100 ml pentru administrare în perfuzie, asociat cu soluţie izotonică de glucoză sau clorură de sodiu.

1.4. Efedrina

Sub formă brută, a fost utilizată în China, cu peste 5000 ani în urmă. Este un alcaloid natural, extras din diferite plante. A fost introdus în medicina occidentală în urmă cu aproximativ 70 ani, ca primul simpaticomimetic activ după administrare pe cale orală. Deoarece Efedrina este o fenil-isopropil-amină necatecholică, prezintă o mare biodisponibilitate şi o durată lungă de acţiune (fig. 58).

Scanned with OKEN Scanner

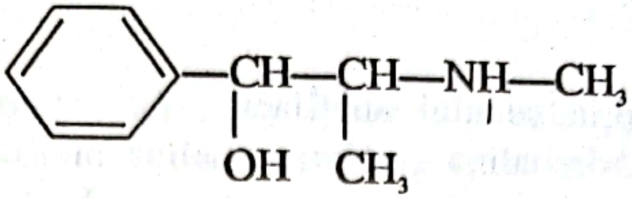


Fig. 58. Efedrina

Ca şi alte fenil-isopropil-amine, Efedrina este excretată într-o mare proporţie sub formă nemodificată în urină. Deoarece constanta sa pKa este mai mare decât 9, excreţia Efedrinei poate fi accelerată prin acidifierea urinii. Efedrina acţionează în primul rând prin eliberarea catecholaminelor din depozitele celulare; în plus ea acţionează direct prin stimularea receptorilor α, $ß_1$ şi $ß_2$. Este medicament neselectiv şi mimează spectrul efectelor Adrenalinei. Deoarece pătrunde în SNC, Efedrina determină o stimulare asemănătoare cu cea produsă de Amfetamine, dar de intensitate moderată, care nu este similară cu cea produsă de catecholamine.

La administrări repetate, efectul Efedrinei scade (tahifilaxie), datorită epuizării depozitelor neuronale de Noradrenalină. Cocaina, care împiedică recaptarea Noradrenalinei de către terminaţia simpatică, împiedică şi pătrunderea Efedrinei în aceeaşi terminaţie, suprimând eliberarea mediatorului şi reducând efectele Efedrinei.

Indicaţii:

Este indicată în blocul atrio-ventricular, alergii, cazuri uşoare de hipotensiune, unde doze orale de 20-50 mg pot da creşteri ale tensiunii arteriale timp de câteva ore. Este indicată, de asemenea, ca agent decongestiv al mucoasei nazale.

Efedrina este folosită în terapia astmului bronşic, unde, faţă de Adrenalină, prezintă următorul avantaj: o durată mai mare de acţiune după administrarea pe cale orală. În schimb, prezintă efecte centrale mai pronunţate şi o intensitate mai mică a acţiunii (detaliile sunt prezentate în capitolul "Tratamentul astmului bronşic").

Efecte secundare:

Dozele mari de Efedrină pot provoca tulburări de ritm cardiac. Deoarece pătrunde la nivelul SNC, Efedrina determină o stimu-

Scanned with OKEN Scanner

lare centrală asemănătoare cu cea produsă de Amfetamine, dar de intensitate moderată.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Efedrina clorhidrică** (Ephedrine®) se prezintă sub formă de capsule de 25 mg şi 50 mg şi sirop, conţinând 11 şi 20 mg/5 ml, pentru administrare pe cale orală. Se mai prezintă sub formă de soluţie injectabilă conţinând 25 sau 50 mg/ml, în fiole de 1 ml. Efedrina este condiţionată şi pentru administrarea la nivelul mucoasei nazale (Vatronal Nose Drops®, Efedron Nasal®), sub formă de soluţie 0,5 %, administrată în picături nazale sau sub formă de gel nazal 0,6 %.

2. Simpaticomimeticele α-stimulante

2.1. Simpaticomimeticele α-stimulante pentru administrare sistemică

a. Etilefrina

Etilefrina (Effortil®) are efect presor de durată după administrarea pe cale orală sau parenterală. Se foloseşte în tratamentul hipotensiunii arteriale. Se prezintă sub formă de fiole (Effortil®) a 1 ml, conţinând 10 mg clorhidrat de Etilefrină. Administrarea se face pe cale s.c., i.m. sau i.v., câte o fiolă, o dată sau de mai multe ori pe zi. Există şi Effortil Depot®, drajeuri, cu resorbţie lentă, cu 25 mg substanţă activă.

b. Fenilefrina

Fenilefrina (Neo-Synephrine®, Phenylephrine®) este un exemplu de agonist α, relativ pur (fig. 59).

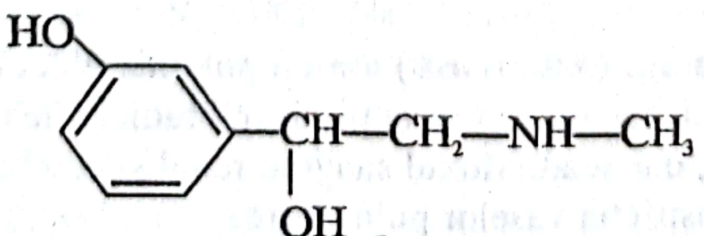


Fig. 59. Fenilefrina (Phenylephrine®)

Scanned with OKEN Scanner

Acţionează direct asupra receptorilor α. În mică măsură produce şi eliberare de Noradrenalină. Prin ripostă vagală, după efectul presor al Fenilefrinei, provoacă bradicardie. Atropina suprimă riposta vagală. Bradicardia reflexă provocată de Fenilefrină poate pune capăt unei crize de tahicardie paroxistică atrială.

Deoarece Fenilefrina nu este un derivat catecholic, ea nu este inactivată de COMT şi are o perioadă mai mare de acţiune decât catecholaminele. Este eficientă ca midriatic şi decongestiv al mucoaselor, ca vasoconstrictor în soluţiile de anestezice locale. După administrarea orală, i.m. sau i.v. determină modificări ale tensiunii arteriale de durată (creşte tensiunea arterială).

Fenilefrina (Phenylephrine®, Neo-Synephrine®) se prezintă sub formă de soluţie injectabilă, conţinând 10 mg/ml, pentru administrare i.v. sau i.m., în perfuzie sau sub formă de soluţie pentru administrare la nivelul mucoasei nazale cu oconcentraţie de 0,125; 0,16; 0,25; 0,2; 0,5 şi 1 %, administrat sub formă de picături şi sub formă de spray. Există şi un gel nazal 0,5 %.

c. Metoxamina

Metoxamina acţionează din punct de vedere farmacologic, în acelaşi mod ca şi Fenilefrina. Este o substanţă cu acţiune predominentă de agonist α_1 selectiv. Poate determina o creştere de mai lungă durată a presiunii arteriale, datorită vasoconstricţiei (creşte atât presiunea sistolică, cât şi cea diastolică). Poate, de asemenea, să determine bradicardie, prin reflex compensator vagal. Nu are practic acţiuni la nivelul SNC. Provoacă stimulare pilomotorie.

Metoxamina (Vasoxyl®) este disponibilă pentru administrare parenterală (i.v sau i.m.), sub formă de soluţie injectabilă, conţinând 20 mg/ml. Utilizarea sa clinică este limitată, datorită efectelor sale secundare, de hipotensiune arterială marcată. Este utilă în tratamentul unor episoade de tahicardie paroxistică atrială.

d. Metaraminolul (Aramine®) are un puternic efect de stimulare a presiunii sistolice şi diastolice şi produce bradicardie reflexă. Creşte tonusul venos, dar scade fluxul sanguin renal şi cerebral. Determină la om vasoconstricţia vaselor pulmonare.

Scanned with OKEN Scanner

Se prezintă sub formă de soluţie injectabilă, în fiole cu 10 mg/ml (Aramine®), pentru administrare pe cale i.m., i.v. sau s.c.

2.2. Simpaticomimeticele α-stimulante pentru administrare locală

Sunt folosite în special pentru tratamentul rinitelor şi a conjunctivitelor nespecifice şi alergice.

a. Derivaţii imidazolici

Nafazolina, Xylometazolina şi Oxymetazolina sunt substanţe cu acţiune directă de agonişti α. Aceste medicamente sunt utilizate ca decongestive locale ale mucoaselor, datorită proprietăţii lor de a determina constricţia promptă a vaselor la nivelul mucoasei nazale. În doze mari, Oxymetazolina poate determina hipotensiune arterială, datorită unui efect central asemănător cu cel al Clonidinei. Utilizarea abuzivă a acestor preparate poate avea ca urmare rinitele atrofice. Sunt descrise fenomene de tahifilaxie. Efectul constrictiv este urmat de vasodilataţie, dezavantaj pe care Oxymetazolina îl are în măsură mai mică. Resorbţia, în special la depăşirea dozelor, poate provoca efecte secundare, cum ar fi: HTA, tulburări de ritm cardiac, iar la copii, tulburări respiratorii, şoc, comă.

Dintre preparatele disponibile, putem aminti:

* **Naphazoline** (Privine®), cu administrare la nivelul mucoasei nazale, în soluţie 0,05 %, pentru aplicare sub formă de picături sau spray;
* **Oxymetazoline** (Afrin®, Neo-Synephrine 12 Hour®), cu administrare la nivelul mucoasei nazale, în soluţie 0,025 % şi 0,05 % (spray nazal);
* **Tetrahydrozoline** (Tyzine®), pentru administrare la nivelul mucoasei nazale, sub formă de picături, din soluţia 0,05 -0,1 %;
* **Xylometazoline** (Otrivin®, Neo-Synephrine Long-Acting®), pentru administrare la nivelul mucoasei nazale (sub formă de picături sau spray), în soluţie 0,05 sau 0,1 %.

Scanned with OKEN Scanner

b. Aminele alifatice

Aminele alifatice, de tipul 2-amino-heptanului (**Tuaminoheptan**), prezintă, de asemenea, efecte simpaticomimetice de tip vasoconstrictor.

3. Simpaticomimeticele ß-stimulante

Sunt utilizate ca bronhodilatatoare, inhibitoare ale contracţiilor uterine, stimulante ale cordului. De asemenea, ca vasodilatatoare, sunt utilizate în terapia şocului şi a unor tulburări de irigaţie periferică.

3.1. Stimulante neselective $ß_1$ şi $ß_2$

a. Isoprenalina

Isoprenalina (Isoproterenolul) este un agonist extrem de puternic al receptorilor $ß_1$ şi $ß_2$, având şi un mic efect pe receptorii α:

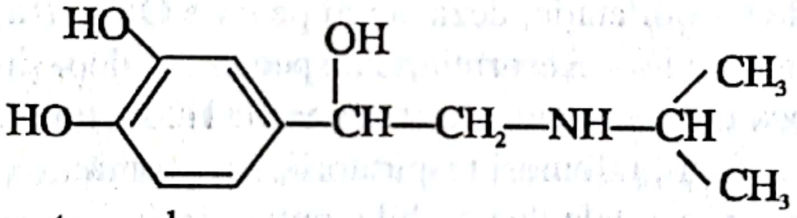


Fig. 60. Isoproterenol

Acest medicament are acţiuni cronotrop şi inotrop pozitive. Deoarece Isoproterenolul activează aproape exclusiv receptorii ß, el este un puternic vasodilatator. Aceste acţiuni determină o creştere marcată a forţei de contracţie a cordului, asociată cu o scădere a diastolei şi o scădere a presiunii arteriale şi o mai mică scădere sau chiar creştere neînsemnată a presiunii sistolice. Medicamentul este utilizat în terapia astmului bronşic. Dezavantajele sale în terapia astmului bronşic sunt: durata scurtă de acţiune şi stimularea puternică a receptorilor $ß_1$ cardiaci. Aceasta determină efecte adverse, cum ar fi: palpitaţii, dureri anginoase, iar la depăşirea dozelor, tulburări de ritm, până la fibrilaţie ventriculară.

Efectele cardiostimulatoare sunt utilizate însă pentru terapia blocului atrio-ventricular. Isoproterenolul, injectat intracardiac,

Scanned with OKEN Scanner

constituie terapia de elecţie a stopului cardiac. În terapia şocului, este folosit în perfuzie, pentru efectul vasodilatator, dezavantajul fiind reprezentat tot de stimularea cardiacă.

Isoproterenolul (Isuprel®, Aludrin®, Bronhodilatin(+)) se prezintă sub formă de tablete cu administrare sublinguală, de 10 mg şi 15 mg şi sub formă de soluţie injectabilă, conţinând 0,2 mg/ml, cu administrare s.c sau i.m.. Există şi soluţii pentru aerosoli 0,5 %, doza uzuală fiind de 0,5 ml.

b. Orciprenalina (Alupent®) s-a obţinut deplasând hidroxilul fenolic din poziţia 4 în poziţia 5. Este un produs mai greu atacat de enzimele ce metabolizează catecholaminele, deci cu durată mai lungă de acţiune şi cu efecte mai intense pe receptorii $ß_2$ decât pe receptorii $ß_1$.

În perfuzie, Orciprenalina este folosită în tratamentul şocului, stimulând mai puţin cordul decât Isoproterenolul.

Orciprenalina (Alupent®) se prezintă sub formă de comprimate, soluţie injectabilă şi soluţie pentru aerosoli.

c. Bufenina şi Bamethanul

Au acţiune mai ales vasodilatatoare. Sunt indicate în tratamentul claudicaţiei intermitente, a bolii Raynaud etc.

3.2. Stimulante selective $ß_1$

a. Dobutamina

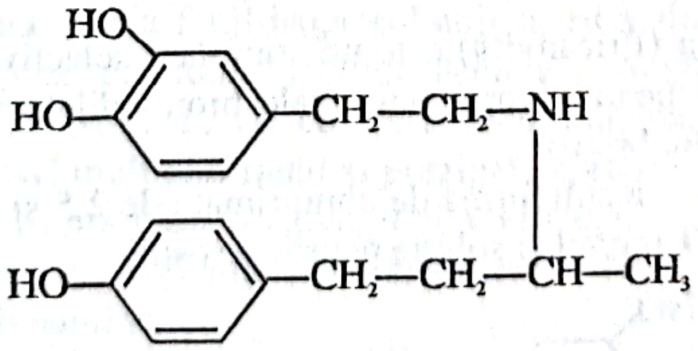


Fig. 61. Dobutamina

Scanned with OKEN Scanner

Dobutamina este o catecholamină sintetică, relativ selectivă pe receptorii β_1. În doze mari, în perfuzie, Dobutamina stimulează şi receptorii α_1 vasculari.

Este indicată în şocul cardiogen şi în tratamentul insuficienţei cardiace congestive (foarte des în terapie asociată cu alte vasodilatatoare). Are un efect mai puternic asupra forţei de contracţie a cordului, decât asupra frecvenţei cardiace.

Dobutamina (Dobutrex®) se prezintă sub formă de soluţie injectabilă conţinând 250 mg/20 ml, pentru administrare i.v. (2,5-25 g/kgc/min). Există şi soluţii pentru administrare sub formă de inhalaţii.

b. Prenalterolul

Prenalterolul este un agonist parţial al receptorilor β_1, indicat în terapia asociată, în unele forme clinice de insuficienţă cardiacă.

3.3. Stimulante selective β_2

a. Salbutamolul

Salbutamolul (Albuterol®, Ventolin®) este un stimulant selectiv al receptorilor β_2, folosit în terapia astmului bronşic şi, de asemenea, în travaliul prematur, pentru inhibarea contracţiilor uterine.

Salbutamolul (Ventolin®) se prezintă sub formă de comprimate de 2 şi 4 mg, soluţie injectabilă şi soluţie pentru aerosoli. Există şi sirop conţinând 2 mg/5 ml.

b. Terbutalina (Bricanyl®) este un stimulant selectiv al receptorilor β_2, folosit pentru proprietăţile sale bronhodilatatoare, în tratamentul astmului bronşic.

Se prezintă sub formă de comprimate de 2,5 şi 5 mg, soluţie injectabilă cu 1 mg/ml şi soluţie pentru aerosoli.

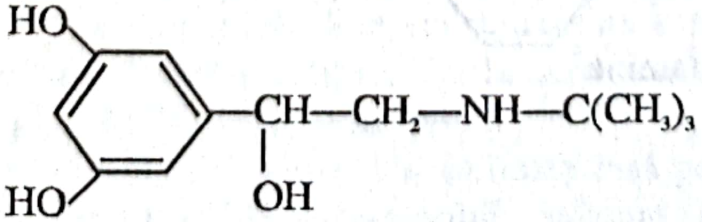


Fig. 62. Terbutalina

Scanned with OKEN Scanner

c. Fenoterolul (Berotec®),stimulant selectiv al receptorilor $ß_2$, este indicat în tratamentul astmului bronşic. Se prezintă sub formă de comprimate, soluţie injectabilă şi soluţie pentru aerosoli.

d. Isoxuprina (Vasodilan®, Duvadilan®) şi **Isoetharina** (Branksol®), $ß_2$ stimulante selective, sunt indicate în tratamentul astmului bronşic şi în travaliul prematur, pentru a inhiba contracţiile uterine. Isoxuprina are şi efect direct inhibitor pe fibra musculară uterină şi inhibitor al receptorilor α (care provoacă contracţii uterine).

Isoxuprina clorhidrat (Vasodilan®, Duvadilan®) se prezintă sub formă de comprimate a 0,010 g (doze: 1-2 cp x 3(4)/zi) şi sub formă de soluţie injectabilă, conţinând 5-10 mg, cu administrare i.m.

Isoetharina (Branksol®, Isoetharine®) se prezintă sub formă de soluţie pentru administrare orală (pulverizaţii dozate), în concentraţii de 0,062; 0,1; 0,125; 0,14; 0,167; 0,17; 0,2; 0,25; 0,5 şi 1 %. Se administrează şi sub formă de aerosoli (340 g/doză de aerosoli).

Contraindicaţiile simpaticomimeticelor ß-stimulante sunt: hipertiroidia, HTA, angina pectorală, tahicardiile paroxistice.

4. Eliberatori de catecholamine

a. Amfetamina este o fenil-isopropil-amină, cu acţiune stimulantă asupra SNC (vezi capitolul "Psihoanaleptice"). Acţiunile sale farmacologice sunt similare cu cele ale Efedrinei, dar Amfetamina pătrunde în SNC mult mai rapid şi prezintă un efect stimulant mult mai puternic asupra bunei dispoziţii şi a vigilenţei, determinând o creştere a acestora. Acţiunile sale periferice sunt mediate în primul rând de catecholamine.

Scanned with OKEN Scanner

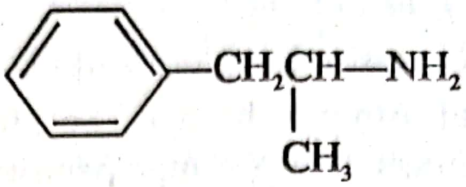


Fig. 63. Amfetamina

Se prezintă sub formă de amestec racemic (Amphetamine®), în tablete de 5 şi 10 mg, cu administrare pe cale orală.

b. Metamfetamina

Metamfetamina (N-metil-amfetamina) prezintă acţiuni foarte asemănătoare cu ale Amfetaminei, are o intensitate mai mare a acţiunilor la nivel central şi periferic.

Metamfetamina (Desoxyn®) se prezintă sub formă de tablete de 5 şi 10 mg şi tablete cu eliminare lentă a substanţei active, de 5 şi 15 mg.

c. Fenmetrazina

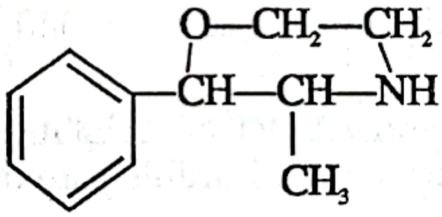


Fig. 64. Fenmetrazina

Fenmetrazina este o variantă fenil-isopropil-aminică, cu efecte asemănătoare cu ale Amfetaminei. Este folosită ca anorexigen şi constituie unul dintre medicamentele care determină drogodependenţă.

Fenmetrazina (Preludin®) se prezintă sub formă de tablete cu eliberare lentă a substanţei active, de 75 mg.

d. Metilfenidatul şi Pemolinul

Sunt variante amfetaminice cu efecte farmacologice majore şi potenţial de determinare a drogodependenţei similare cu cele ale Amfetaminei.

Scanned with OKEN Scanner

Metilfenidatul (Ritalin®) se prezintă sub formă de tablete de 5, 10 şi 20 mg şi tablete de 20 mg, cu eliberare lentă a substanţei active.

e. Fenilpropanolamina

Fenilpropanolamina (Phenylpropanolamina®, Sucrets Cold Decongestant Formula®) se prezintă sub formă de tablete de 25 mg şi 50 mg şi sub formă de capsule de 75 mg. Este o variantă amfetaminică cu efecte slabe asupra comportamentului psihic. Administrarea sa, determină HTA severă şi risc de leziune miocardică (atunci când dozele sunt foarte mari).

f. Hidroxiamfetamina

Hidroxiamfetamina (4-hidroxi-amfetamina) pătrunde mai slab în SNC, dar efectele sale periferice sunt datorate proprietăţilor sale de eliberare a catecholaminelor.

Sindromul Horner este o afecţiune rezultată în urma întreruperii inervaţiei simpatice la nivelul feţei, incluzând ochii, la nivelul cărora determină mioză. Sindromul poate fi determinat fie prin leziuni preganglionare, fie prin leziuni postganglionare. Leziunea postganglionară determină o degenerare a terminaţiilor nervoase adrenergice şi scăderea catecholaminelor depozitate în iris, iar pupila, anormal contractată într-un asemenea caz, nu răspunde la dilataţie, la un simpaticomimetic cu acţiune indirectă, cum este Hidroxiamfetamina, dar poate răspunde la Fenilefrina, care acţionează direct asupra receptorilor α. Din contra, un pacient cu leziune preganglionară, poate avea un răspuns normal, la ambele medicamente, dacă fibrele postganglionare rămân intacte.

5. Simpaticomimetice speciale

5.1. Cocaina este un anestezic local cu acţiune simpaticomimetică, care rezultă din inhibarea recaptării Noradrenalinei la nivelul sinapselor noradrenergice. Pătrunde rapid în SNC (vezi capitolele "Anestezice locale" şi "Substanţe euforizante şi psihotomimetice").

Scanned with OKEN Scanner

5.2. Tiramina este un produs rezultat din metabolismul normal al tirozinei în organism şi se găseşte în concentraţii mari, în alimentele şi băuturile fermentate, cum ar fi: brânzeturile, berea, vinurile. Tiramina este rapid metabolizată prin MAO şi este, în mod normal, inactivă, după ingestie. După administrarea pe cale parenterală, ea este un simpaticomimetic cu acţiune indirectă, determinând eliberarea catecholaminelor din depozite. Astfel, spectrul său de acţiune este similar cu cel al Noradrenalinei. La pacienţii trataţi cu inhibitori de MAO, acest efect al Tiraminei poate fi puternic intensificat, determinând o creştere marcată a tensiunii arteriale.

II. Simpaticoliticele

1. Antagonişti competitivi ai receptorilor adrenergici

1.1. Antagonişti competitivi ai receptorilor α

A. Blocante neselective ale receptorilor α

a. Derivaţi imidazolici:

Fentolamina

Fentolamina este un derivat imidazolinic, antagonist competitiv al receptorilor α. La doze obişnuite, Fentolamina produce o inhibare competitivă, de intensitate moderată a receptorilor α_1 şi α_2, precum şi a receptorilor 5-HT. Stimulează tractul digestiv, prin efecte de tip parasimpaticomimetic, antagonizate de Atropină. Are efect inotrop pozitiv la nivelul cordului, probabil datorită creşterii eliberării de Noradrenalină. Are efect vasodilatator, în care predomină acţiunea directă pe musculatura vasculară. Determină creşterea debitului cardiac, cu scăderea rezistenţei periferice şi creşterea întoarcerii venoase.

La doze terapeutice, Fentolamina pare în primul rând un vasodilatator cu acţiune directă şi în măsură mai mică un α-blocant.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii:

- tratamentul pre- şi intraoperator al feocromocitomului şi tratamentul cazurilor inoperabile;
- flebite, tromboflebite;
- traumatisme cu tulburări circulatorii;
- sindrom Raynaud;
- insuficienţă cardiacă acută;
- edem pulmonar acut;
- unele cazuri de infarct miocardic;
- şoc (prezintă, faţă de Isoprenalină, avantajul că nu determină creşterea lactacidemiei; efectul ei fiind de scurtă durată, se administrează în perfuzie).

Contraindicaţii: ulcer gastric, hipovolemie.

Efecte adverse

Poate determina tahicardii, aritmii, vărsături, dureri abdominale, diaree, agravarea ulcerului peptic.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Fentolamina** (Regitine®) se prezintă sub formă de soluţie injectabilă, cu 5 mg/ml şi sub formă de comprimate cu 50 mg substanţă activă.

b. Derivaţi hidrogenaţi ai alcaloizilor polipeptidici din Ergot

Alcaloizii din cornul de secară sunt trataţi în capitolul "Substanţe cu acţiune pe musculatura netedă".

Ergotoxina, considerată iniţial unul dintre alcaloizi, este un amestec de ergocornină, ergocristină şi ergocriptină. Aceşti alcaloizi au două efecte antagoniste pe fibra musculară vasculară: relaxant prin efect agonist parţial pe receptorii α şi contracturant prin efect direct. Prin hidrogenare, efectul vasoconstrictor este mult mai redus şi alcaloizii pot fi utilizaţi ca α-blocanţi competitivi, cu un grad de activitate intrinsecă. Inhibă şi receptorii 5-HT. Alcaloizii hidrogenaţi ai ergotoxinei produc vasodilataţie cu hipotensiune arterială, în primul rând prin inhibarea centrală a activităţii vasomotoare, cu

Scanned with OKEN Scanner

bradicardie centrală. Efectele centrale se produc la doze inferioare celor necesare blocării α-periferice.

Indicaţii:

- asocieri în tratamentul HTA;
- tratamentul tulburărilor de irigaţie cerebrală;
- tratamentul unor tulburări circulatorii periferice.

Efectele adverse (greţuri, vărsături), nu permit utilizarea ca α-blocant periferic.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Dihidroergotoxin mesilat** (Hydergine®) se prezintă sub formă de soluţie injectabilă condiţionată în fiole conţinând 0,3 mg şi sub formă de comprimate de 0,5 mg. Pentru administrarea i.m. sau i.v., dozele sunt de 0,3-1,0 mg. Se mai prezintă şi sub formă de soluţie condiţionată în flacoane de 15 ml soluţie 0,1 % care se administrează pe cale orală, în doze de 10-40 pic. x 3/zi, după mese.

* **Brinerdin®**, se prezintă sub formă de drajeuri conţinând 0,1 mg Reserpină, 5,0 mg Clopamidă şi 0,5 mg Dihidroergocristina mesilat. Este indicat în hipertensiunea esenţială de gravităţi diferite. Tratamentul iniţial constă în administrarea, a 1 tb/zi, pe cale orală. În cazuri grave sunt necesare 2 sau 3 tablete/zi. Deoarece efectul se instalează încet, doza nu trebuie crescută decât o dată pe săptămână. Se cere precauţie deosebită în cazul persoanelor în vârstă, care pot fi mai sensibile la efectul medicamentului asupra presiunii sanguine şi electroliţilor.

Brinerdinul poate fi administrat simultan cu alte preparate antihipertensive, cum ar fi ß-blocanţi sau vasodilatatoare.

Contraindicaţiile Brinerdinului:

- hipersensibilitate la oricare dintre componenţi şi la sulfonamide (Clopamida aparţine acestui grup);
- hipokaliemie rezistentă la terapie;
- tulburări renale şi hepatice grave;

Scanned with OKEN Scanner

- insuficienţă coronariană gravă, infarct miocardic recent, ateroscleroză avansată;
- depresie mentală şi terapie electroconvulsivantă în trecut;
- ulcer peptic activ, colită ulceroasă;
- sarcină şi alăptat.

Precauţiile administrării medicamentului se referă la următoarele situaţii:

- la pacienţii diabetici, trebuie adaptată doza de agenţi antidiabetici;
- la pacienţii cu gută, Brinerdin trebuie administrat cu precauţie căci poate provoca o creştere a acidului uric în ser. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie iniţiat un tratament corespunzător, iar Brinerdinul va fi înlocuit de un antihipertensiv nediuretic. Nivelul potasiului în ser trebuie verificat regulat în cursul tratamentului cu Brinerdin. La majoritatea pacienţilor, nu sunt necesare suplimentări cu potasiu dacă regimul alimentar este suficient de bogat în alimente cu conţinut ridicat de potasiu (fructe, legume, peşte, brânză slabă etc.).
- la pacienţii cu funcţie renală deteriorată, diureticele tiazidice pot fi mai puţin eficace în diminuarea presiunii sanguine. Funcţia renală trebuie supravegheată îndeaproape, deoarece ar putea fi afectată şi de folosirea produselor antihipertensive.
- astenia sau hipotensiunea ortostatică în faza iniţială a tratamentului cu antihipertensive contraindică Brinerdinul la pacienţii care conduc automobile sau execută activităţi ce solicită atenţia în mod deosebit, până când îşi cunosc reacţia individuală la tratament.

B. Blocante selective ale receptorilor α_2

a. Tolazolina are acţiuni aproape similare cu ale Fentolaminei. Substanţa are o acţiune mai slabă, dar este mai rapid absorbită la nivelul tractului gastro-intestinal şi este rapid excretată prin urină.

Tolazolina are aplicaţii practice foarte limitate, în boala vasospastică periferică şi în tratamentul hipertensiunii pulmonare la nou-născutul cu sindrom de detresă respiratorie.

Scanned with OKEN Scanner

Tolazolina (Priscoline®) se prezintă sub formă de soluţie injectabilă, conţinând 25 mg/ml.

b. Yohimbina este un alcaloid, α_2-stimulant, fără indicaţii clinice precizate.

C. Blocante selective ale receptorilor α_1

a. Fenoxibenzamina (Phenoxybenzaminum, Dibenzyline®) este un derivat haloalchilaminic, derivat de la primul α-blocant din această serie, Dibenamina.

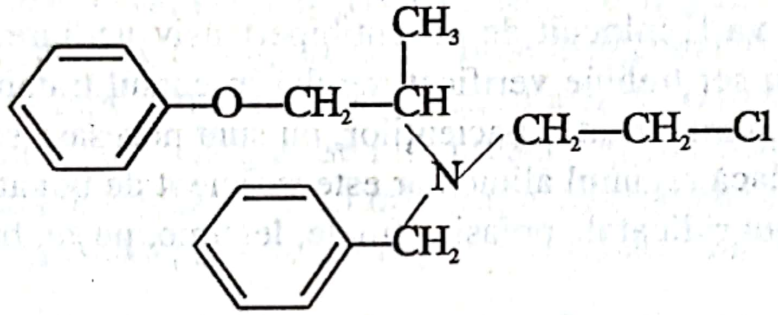


Fig. 65. Fenoxibenzamina

Fenoxibenzamina este de 10 ori mai puternică decât Dibenamina. Ca şi alte alchilamine halogenate, de exemplu Azotiperita, are capacitatea de a forma legături covalente, fiind un inhibitor necompetitiv al receptorilor α. Inhibă şi receptorii pentru 5-HT, histamină şi, mai slab, la dozele uzuale, pe cei acetilcholinici; facilitează eliberarea, inhibarea recaptării şi creşterea turnoverului Noradrenalinei; blochează transportul tubular renal de baze organice. Efectul, la administrarea i.v. apare după o oră şi dispare progresiv în 3-4 zile.

Blocarea receptorilor α scade puţin tensiunea arterială în clinostatism, dar produce o puternică hipotensiune posturală; blochează şi alte reflexe presoare; scade rezistenţa periferică. Reflex, creşte frecvenţa şi debitul cardiac. Inversează efectul presor al Adrenalinei şi îl blochează pe al simpaticomimeticelor α-stimulante.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii:

- în tratamentul pre- şi intraoperator al feocromocitomului şi în tratamentul cazurilor inoperabile;
- pentru creşterea circulaţiei superficiale în flebite, tromboflebite, traumatisme, degerături, în sindromul Raynaud;
- pentru antagonizarea vasoconstricţiei reflexe, este asociată în tratamentul insuficienţei cardiace acute, cu edem pulmonar şi unele cazuri de infarct miocardic.

Efecte adverse:

- prin blocarea receptorilor α produce: hipotensiune postural, de efort, postprandială, palpitaţii după ingestia de alcool; miază, congestia mucoasei nazale, inhibarea ejaculării; greţuri şi vărsături;
- datorită efectelor centrale produce: sedare, senzaţii de oboseală, pierderea percepţiei timpului; la doze mari determină convulsii.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Dibenzyline®** este un preparat cu administrare pe cale orală, condiţionat sub formă de capsule a 10 mg. După administrare orală, nu se resoarbe decât 20-30 %; doze: 20-200 mg/zi, crescând lent şi progresiv doza. Se mai prezintă şi sub formă de soluţie condiţionată în fiole a 100 mg, cu administrare strict i.v., diluate la administrare în 250-500 ml soluţie izotonică de glucoză sau clorură de sodiu, dozafiind de 1 mg/kgc.

b. Prazosinul este eficient în tratamentul HTA:

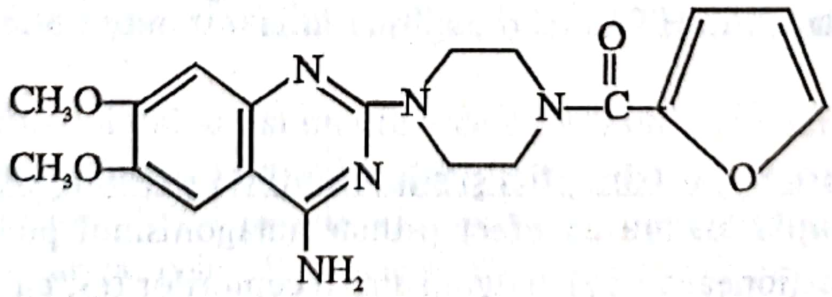


Fig. 66. Prazosin

Are o puternică acţiune vasodilatatoare. Nu se poate preciza dacă efectul său farmacologic major este datorat numai acţiunii sale de antagonist foarte puternic al receptorilor α. Are selectivitate mare pe receptorii α_1, având, totuşi, o relativ scăzută afinitate şi

Scanned with OKEN Scanner

pentru receptorii α_2. Aceasta poate explica parţial, absenţa relativă a tahicardiei, după tratamentul cu Prazosin, comparativ cu tahicardia care apare după tratamentul cu Fentolamină şi Fenoxibenzamină. Prazosinul determină relaxarea musculaturii netede atât la nivelul arterelor, cât şi la nivelul venelor.

Prazosinul este puternic metabolizat în organismul uman. Datorită degradării sale la nivel hepatic, numai aproximativ 50 % din medicament este disponibil după administrarea orală. Timpul de înjumătăţire este de aproximativ 3 ore.

* **Prazosinul** (Minipress®) se prezintă sub formă de capsule de 1 mg, 2 mg şi 5 mg, cu administrare pe cale orală.

Antagonişti α_1-selectivi cu proprietăţi similare cu ale Prazosinului, recent introduşi în clinică, sunt:

c. Terazosinul (Hytrin®), sub formă de tablete de 1 mg, 2 mg şi 5 mg, cu administrare orală;

d. Trimazosinul şi Doxazosinul

Doxazosinul (Cardura®) se prezintă sub formă de tablete de 1 mg, 2 mg, 4 mg şi 8 mg, cu administrare orală. Doxazosinul are un timp de înjumătăţire de aproximativ 9 ore, ceea ce sugerează că el poate fi eficient în tratamentul HTA, prin administrarea într-o singură doză zilnică.

e. **Indoraminul** este un antagonist selectiv α_1 distinct, foarte eficient în tratamentul HTA.

D. <u>Blocanţi α_1 postsinaptici şi stimulanţi α_2 presinaptici</u>

Urapidilul are ca efect primar antagonismul pe receptorii α_1, apoi acţionează ca slab agonist al receptorilor α_2, ca agonist al receptorilor 5-$HT1_A$ şi slab antagonist al receptorilor β_1. Este utilizat în tratamentul HTA.

Scanned with OKEN Scanner

1.2. Antagonişti competitivi ai receptorilor ß

A. Substanţe ß-blocante neselective (blocante ale receptorilor $ß_1$ şi $ß_2$)

a. Blocante neselective $ß_1$, $ß_2$ fără activitate intrinsecă:

a.1. Propranololul (Inderal®, Propranolol$^{(+)}$) este blocantul cu cea mai mare vechime şi cea mai mare răspândire în utilizare:

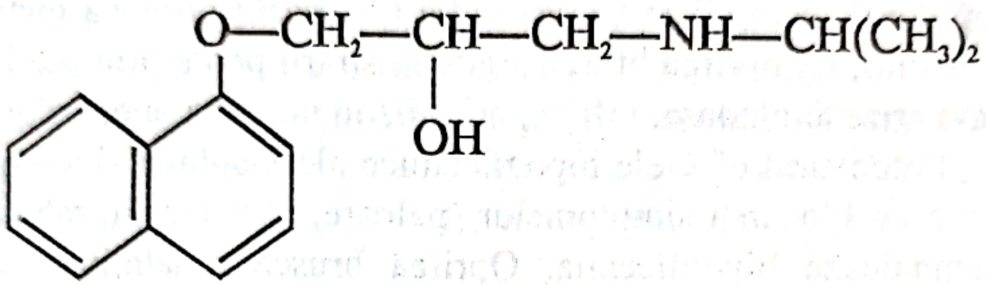


Fig. 67. Propranolol

La concentraţii utilizate experimental, are şi activitate de anestezic local, stabilizând membrana celulară; la concentraţiile folosite în clinică acest efect este practic absent. Reduce frecvenţa, debitul şi forţa de contracţie a cordului, prelungeşte durata sistolei mecanice. Prin reflex compensator simpatic, la scăderea debitului cardiac, creşte rezistenţa periferică. Acest efect poate să scadă cu timpul. Între răspunsurile mediate de sistemul simpatic şi catecholaminele circulante, pe care le reduce sunt: tahicardia provocată de efort fizic, frig, emoţii, scăderea tensiunii arteriale. Aceste efecte reduc travaliul cardiac, odată cu necesităţile de oxigen.

Propranololul are şi un efect de tip chinidinic (vezi capitolul "Antiaritmice") dar el se manifestă la doze mult mai mari decât cele necesare pentru ß-blocare, de exemplu, în intoxicaţii, când poate provoca moartea prin deprimarea funcţiilor miocardice. Inhibă efectul glicogenolitic şi lipolitic al catecholaminelor, inhibă eliberarea de renină. Produce o bronhoconstricţie fără importanţă la normali, dar care poate declanşa criza la astmatici.

Scanned with OKEN Scanner

Farmacocinetică. Este bine resorbit după administrarea orală; în plasmă 90 % este legat de proteine, fiind metabolizat în ficat şi eliminat prin urină.

Efecte adverse. La doze terapeutice, în special la administrarea parenterală, blocarea simpatică poate deprima un cord bolnav într-o măsură suficientă pentru a provoca o insuficienţă cardiacă acută.

·Agravează încetinirea conducerii atrio-ventriculare provocată de tonicele cardiace şi poate provoca disociere atrio-ventriculară şi stop cardiac. Bradicardizarea puternică poate provoca instalarea unor aritmii, iar oprirea bruscă a administrării poate provoca la unii bolnavi crize anginoase, infarct, aritmii, cu moartea unora dintre ei.

Potenţează efectele hipoglicemice ale insulinei şi ale efortului fizic cu blocarea simptomelor (paloare, transpiraţii, tahicardie) ce semnalează hipoglicemia. Oprirea bruscă a administrării de Clonidin, poate duce la descărcări catecholaminice, care, la bolnavii cu receptorii $ß_2$ blocaţi, pot provoca creşteri periculoase ale tensiunii arteriale.

Mai rar, poate provoca manifestări digestive, febră, purpură, eritem, efecte SNC (halucinaţii, coşmaruri, insomnii, astenie psihică, depresie psihică).

Indicaţii:

- angina pectorală;
- HTA;
- unele cazuri de infarct de miocard;
- aritmii cu tahicardie;
- sindromul cardiac hiperkinetic;
- asociat cu α-blocantele, în feocromocitom;
- hipertiroidism, tireotoxicoze;
- anxietate;
- tremorul esenţial benign;
- tremorul din boala Parkinson;
- tremurăturile, care apar în cursul terapiei cu litiu;
- migrene;
- terapie adjuvantă, în schizofrenie şi manie (Adsmon şi colaboratorii, 1970);

Scanned with OKEN Scanner

- sindromul de abstinenţă la alcoolici;
- addicţia la opiacee;
- pentru a ţine sub control reacţiile adverse, care apar în urma abuzului de substanţe halucinogene.

Contraindicaţii: astm bronşic, aritmii pe fond bradicardic şi alte cardiopatii cu bradicardie, insuficienţe cardiace (decompensate).

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Propranololul** (Inderal®, Propranolol$^{(+)}$) se prezintă sub formă de tablete de 10; 20; 40; 60; 80 şi 90 mg, capsule de 80; 120 şi 160 mg, cu eliberare lentă a substanţei active şi soluţie de uz intern, conţinând 4; 8 şi 80 mg/ml. Doza uzuală este de 20-40 mg x 3(4)/zi. Se prezintă şi sub formă de soluţie injectabilă, cu 1 mg/ml, pentru administrare i.v. Doze: 1-3 fiole, injectate în interval de cîteva minute.

a.2. Timololul (Blocadren®, Timoptic®) are un timp de înjumătăţire de 4-5 ore şi o biodisponibilitate de aproximativ 50 %. Se prezintă sub formă de tablete de 5, 10 şi 20 mg, pentru administrare pe cale orală. Prezintă efecte puternice hipotensive oculare, fiind administrat sub formă de soluţie oftalmică 0,25-0,5 % în picături.

b. Blocante neselective $ß_1$, $ß_2$, cu activitate intrinsecă

Aceste substanţe sunt preferate în cardiopatiile cu ritm normal, uneori cu uşoară bradicardie.

Oxprenololul (Trasycor®), **Alprenololul** (Aptin®) şi **Pindololul** (Visken®) sunt substanţe reprezentative ale acestui grup.

Pindololul are un timp de înjumătăţire de 3-4 ore şi o biodisponibilitate de aproximativ 90 %. Se prezintă sub formă de tablete de 5 mg şi 10 mg, cu administrare orală.

B. Substanţe blocante selective ale receptorilor $ß_1$

Substanţele care blochează selectiv receptorii $ß_1$ pot fi utilizate în cardiopatii însoţite de astm bronşic. Ele pot fi grupate în:

a. Substanţe blocante selective $ß_1$, fără activitate intrinsecă, cum ar fi:

Scanned with OKEN Scanner

a.1. Metoprololul (Lopressor®), care se prezintă sub formă de tablete de 50 mg şi 100 mg, cu administrare orală şi sub formă de soluţie injectabilă conţinând 1 mg/ml. Timpul de înjumătăţire este de 3-4 ore, iar biodisponibilitatea de aproximativ 50 %.

a.2. Atenololul (Tenormin®), care se prezintă sub formă de tablete de 50 mg şi 100 mg, pentru administrare orală. Timpul de înjumătăţire este de 6-9 ore, iar biodisponibilitatea este de aproximativ 40 %.

b. Substanţe blocante selective $ß_1$, cu activitate intrinsecă, cum ar fi:

Practololul şi **Acebutololul** (Sectral®). Acebutololul se prezintă sub formă de capsule de 200 mg şi 400 mg, cu administrare pe cale orală. Timpul de înjumătăţire este de 3-4 ore, iar biodisponibilitatea este de aproximativ 50 %. Prezintă şi acţiune de anestezic local, în doze utilizate experimental. Dozele terapeutice de Acebutolol sunt de 400 mg/zi, cu creştere progresivă.

În HTA, ß-blocantele, reducând debitul cardiac, produc reflex o constricţie vasculară, motiv pentru care sunt asociate cu vasodilatatoare directe, α-blocante sau neurosimpaticolitice.

1.3. Antagonişti competitivi ai receptorilor α şi ß-adrenergici

Labetalolul prezintă efecte de blocare a receptorilor α_1, $ß_1$ şi $ß_2$. Este un amestec racemic izomeric (izomerii SS şi RS-inactivi; izomerul SR, puternic α-blocant şi izomerul RR, puternic ß-blocant):

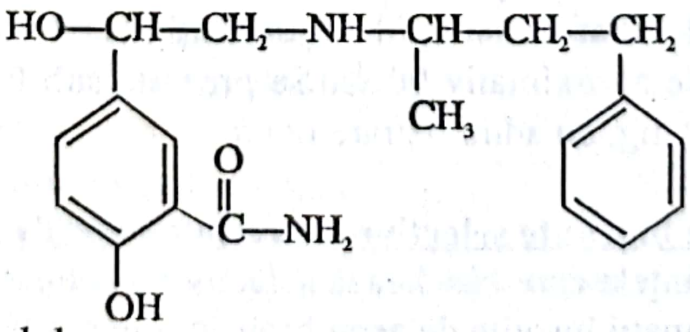


Fig. 68. Labetalol

Scanned with OKEN Scanner

Afinitatea Labetalolului pentru receptorii α este mai mică decât a Fentolaminei, dar Labetalolul este α_1 selectiv. Acţiunea sa de blocare a receptorilor β_1 şi β_2 este uneori mai puţin intensă decât a Propranololului. Labetalolul induce hipotensiune arterială, însoţită de o uşoară tahicardie (de intensitate mult mai mică decât cea care apare după Fentolamina şi α-blocante similare).

Labetalolul (Normodyne®, Trandate®) se prezintă sub formă de tablete de 100, 200 şi 300 mg, cu administrare pe cale orală sau sub formă de soluţie injectabilă, conţinând 5 mg/ml. Sub formă injectabilă, este eficient în crizele maligne de HTA, în HTA provocate de feocromocitom sau de întreruperea bruscă a administrării de Clonidin. Doza orală de Labetalol este de 200-2400 mg/zi. În urgenţele de HTA, Labetalolul se administrează i.v., în doze de 20-80 mg, în injecţii repetate.

2. Neurosimpaticolitice

Neurosimpaticoliticele interferă funcţionarea neuronilor adrenergici centrali sau periferici, fără a acţiona prin blocarea receptorilor adrenergici.

2.1. Neurosimpaticoliticele cu acţiune predominant centrală

a. Clonidina

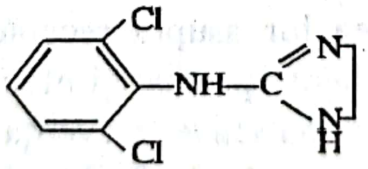


Fig. 69. Clonidina

Farmacodinamie

Efectul antihipertensiv al Clonidinei a fost descoperit în cursul testării medicamentului, pentru utilizarea sa locală, ca decongestiv al mucoasei nazale. După injectarea i.v., Clonidina produce o scurtă creştere a presiunii arteriale, urmată de o perioadă prelungită de hipotensiune arterială. Răspunsul presor este datorat stimulării

Scanned with OKEN Scanner

directe a α-adrenoceptorilor din arteriole. Medicamentul este clasificat ca agonist parţial al receptorilor α, deoarece el are şi acţiunea de a inhiba efectele presoare ale altor agonişti α. Date numeroase indică faptul că efectul hipotensiv al Clonidinei este exercitat în urma acţiunii sale pe receptorii α-adrenergici de la nivelul bulbului (SNC).

La animalele de experienţă, efectul hipotensiv al Clonidinei poate fi prevenit prin administrarea de antagonişti α la nivelul SNC.

Clonidina scade tonusul simpatic şi creşte tonusul parasimpatic, rezultând scăderea presiunii arteriale şi bradicardie. Scăderea presiunii este însoţită de o scădere a nivelelor catecholaminelor în circulaţie. Aceste observaţii sugerează ipoteza că medicamentul sensibilizează centrii presori din celulele stem ale creierului, la inhibarea prin baroreflexe. Rezultă că reglarea normală a presiunii arteriale implică neuronii centrali adrenergici, care modulează reflexele baroreceptorilor. Clonidina, ca şi Metildopa, se leagă mai puternic de receptorii α_2, decât de receptorii α_1. Receptorii α_2 sunt localizaţi presinaptic, precum şi în unele zone postsinaptice. Este posibil ca, atât Clonidina, cât şi α-metil-noradrenalina să acţioneze la nivelul creierului, prin scăderea eliberării Noradrenalinei la nivelul situs-urilor prezentatoare de receptori. În mod alternativ, aceste medicamente pot acţiona asupra adrenoceptorilor α_2 postsinaptici, determinând inhibarea neuronilor corespunzători (Gillis, 1985, citat de Neal L. Benowitz, 1992).

Deşi, atât Metildopa, cât şi Clonidina par să scadă presiunea sanguină, prin acţiunea lor asupra receptorilor α-adrenergici din SNC, ambele medicamente produc şi efecte hemodinamice de intensitate diferită: Clonidina scade frecvenţa cardiacă şi forţa de contracţie a cordului, mai mult decât Metildopa, în doze similare. Aceste diferenţe sugerează că aceste două medicamente nu au situsuri identice de acţiune. Ele pot acţiona primar asupra unor populaţii neuronale diferite din centrii vasomotori ai SNC.

Studii hemodinamice arată clar faptul că scăderea presiunii arteriale de către Clonidină, rezultă din scăderea forţei de contracţie a cordului, datorată scăderii frecvenţei cardiace şi relaxării vaselor capacitive, fără modificări importante ale rezistenţei vasculare

Scanned with OKEN Scanner

periferice. Scăderea presiunii arteriale cu Clonidină este însoţită de scăderea rezistenţei vasculare renale şi menţinerea fluxului sanguin renal. Clonidina scade renina plasmatică. Ca şi Metildopa, Clonidina scade presiunea sângelui în clinostatism şi, numai în cazuri foarte rare, determină hipotensiune arterială ortostatică.

Efectele presoare ale Clonidinei nu sunt observate după administrarea pe cale orală a unor doze terapeutice de Clonidină. După administrarea orală a unor doze mai mari decât cele terapeutice, se observă însă, fenomene de HTA severă.

Farmacocinetică

Timpul de înjumătăţire este de 8-12 ore. Biodisponibilitatea este de aproximativ 75 %. Aproximativ jumătate din medicament este eliminată în formă neschimbată prin urină, ceea ce sugerează că o doză mai mică decât doza obişnuită este eficientă la pacienţii cu insuficienţă renală. Clonidina este liposolubilă, deci trece repede din circulaţie în creier. Doza zilnică se împarte în două doze parţiale. Preparatul transdermic scade tensiunea arterială timp de 7 zile, după o singură aplicare.

Indicaţii:

- HTA;
- glaucom;
- migrene;
- tratamentul addicţiei la opiacee.

Efecte secundare:

- hipotensiune posturală, puţin accentuată;
- inhibare prin mecanism central a salivaţiei, greţuri, vărsături, inapetenţă, constipaţie;
- foarte rar: sedare, indiferenţă, hipnoză.

Clonidina potenţează efectele alcoolului etilic. Scade tensiunea intraoculară în glaucom (efect care poate fi utilizat în practica medicală).

Contraindicaţii:

- sarcina;
- insuficienţa renală avansată.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Clonidina** (Catapres®) se prezintă sub formă de comprimate de 0,075 mg, din care se administrează un comprimat pe zi, în cazurile uşoare; comprimate de 0,300 mg, din care se administrează 1 cp x 3(6)/zi, în cazurile grave sau sub formă de soluţie pentru administrare parenterală câte 0,150 mg x 1(4)/zi. Se mai prezintă sub formă de preparate pentru administrare transdermică (Catapres-TTS®), patch-uri care eliberează 0,1; 0,2 sau 0,3 mg/zi.

b. Metildopa (L-α-Metil-3,4-dihidroxifenilalanină):

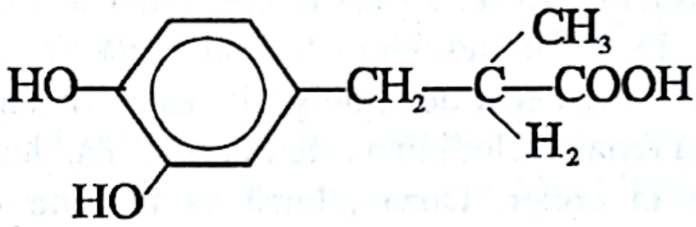


Fig. 70. Metildopa

Metildopa este un analog de L-Dopa, care este transformată în ţesutul nervos în α-Metildopamină şi α-Metil-Noradrenalină. α-Metil-Noradrenalina, prin stimularea receptorilor α din SNC, reduce tonusul simpatic. Scăderea tensiunii arteriale la persoanele cu HTA este mai mare decât la normotensivi. Metildopa scade rezistenţa periferică, reflexele presoare şi frecvenţa cardiacă; nu modifică distribuţia fluxului sanguin; scade renina plasmatică. Prezintă o serie de avantaje faţă de neurosimpaticoliticele periferice, şi anume: lipsa semnelor de insuficienţă simpatică (mioză, ptoză palpebrală), hipotensiunea arterială ortostatică se produce în măsură mai mică, iar hipotensiunea arterială de efort este rară.

Farmacocinetică

Biodisponibilitatea este de aproximativ 25 %, din cauza oxi-sulfat-conjugării primare, ca efect al primului pasaj hepatic. Aproximativ 2/3 din medicamentul ajuns în circulaţia sistemică, se elimină pe cale renală. Leziunile funcţionale renale determină scăderea clearence-ului medicamentului. Metildopa pătrunde în

Scanned with OKEN Scanner

creier prin acţiunea unei pompe care transportă prin mecanism activ aminoacizii aromatici. Administrarea unei doze orale, produce efect maxim în 4-6 ore; efectul poate persista mai mult de 24 ore.

Deoarece efectul depinde de acumularea metabolitului, α-metil-noradrenalina, acţiunea persistă după ce medicamentul iniţial (nemetabolizat) a dispărut din circulaţie.

Eficienţa maximă a Metildopa în scăderea tensiunii arteriale este limitată. La cei mai mulţi pacienţi, o doză mai mică sau egală cu 2 g, va produce scăderea maximă a HTA; utilizarea unor doze mai mari nu produce creşterea intensităţii efectului.

Indicaţii:

- HTA esenţială.

Contraindicaţii:

- primele 6 luni de sarcină;
- stări depresive;
- leziuni hepatice;
- feocromocitom.

Efecte adverse:

- sedare;
- scăderea iniţiativei;
- astenie şi somnolenţă;
- ameţeli;
- coşmaruri, depresiune psihică;
- simptome extrapiramidale;
- inhibarea secreţiei salivare, simptome gastro-intestinale;
- reacţii alergice: febră, granulocitopenie, trombocitopenie, anemii hemolitice autoimune;
- edeme, leziuni hepatice.

Preparate, Mod de administrare, Doze.

* **Metildopa** (Aldomet®) este incompatibilă cu inhibitorii de MAO. Se recomandă administrarea asociată cu diuretice. Se prezintă sub formă de comprimate de 250 mg; doza: 1-2 cp x 2(4)/zi sau sub formă de soluţie injectabilă în fiole, conţinând esterul metilic cu

Scanned with OKEN Scanner

250 mg/ 5 ml (Presinol®). Doza medie este de 1 g/zi (maxim până la 2 g/zi), pe cale orală, divizat în 2 doze parţiale. Se prezintă şi sub formă de suspensie cu administrare orală, cu 250 mg/ 5 ml.

c. Guanfacina (Estulic®, Tenex®) este un agent antihipertensiv, cu acţiune centrală, din aceeaşi clasă cu Clonidina (Catapres®), Guanabenz (Wytensin®), Metildopa (Aldomet®).

Principala acţiune a Guanfacinei este stimularea receptorilor centrali α_2-adrenergici, în regiunile SNC, care reglează sistemul cardio-vascular. Stimularea acestor receptori determină o reducere a impulsurilor simpatice din centrul vasomotor simpatic, pentru cord şi vasele sanguine, rezultând o reducere a rezistenţei vasculare periferice şi o scădere a frecvenţei cardiace şi, în consecinţă, scăderea presiunii sanguine. S-au remarcat scăderi semnificative atât ale presiunii diastolice, cât şi sistolice.

Nu s-au constatat schimbări în ceea ce priveşte nivelul plasmatic al aldosteronului (Fillingim, 1986). Guanfacina (1 mg/zi) nu are efect pe volumul plasmatic (Filligim, 1986); determină o scădere a reninei plasmatice (Beevers, 1981).

Tratamentul cu Guanafacină poate, de asemenea, să prevină creşterea activităţii reninei plasmatice, care se poate întâlni după folosirea diureticelor (Hauger - Klevene, 1979).

Atât la o singură doză, cât şi la o administrare pe termen lung a medicamentului, se constată o scădere a catecholaminelor plasmatice, indicând o reducere a tonusului simpatic (Brown, 1985; Bune, 1981; Schoeppe, 1980). Acest efect a fost atribuit unei scăderi a transmiterii simpatice centrale (Reid, 1980). Scăderea tensiunii arteriale după 4 săptămâni de terapie, nu a fost încă corelată strict cu scăderea concentraţiei norepinefrinei plasmatice. Valorile plasmatice ale norepinefrinei sunt readuse la cele de dinainte de tratament, după 4 zile de întrerupere a administrării de Guanfacină (Manhem, 1980). Se notează în tratamentul cu Guanfacină o scădere statistic semnificativă a excreţiei urinare a norepinefrinei.

Guanfacina scade nivelul prolactinei serice (de la 25 ng/ml, la nivele normale de 9-13 ng/ml; prolactina serică este întotdeauna

Scanned with OKEN Scanner

crescută la bolnavii cu HTA şi complicaţii cardio-vasculare). Nu există o corelaţie directă între acţiunea antihipertensivă a medicamentului şi efectul său asupra concentraţiei prolactinei serice.

Medicamentul nu modifică nivelele STH, nu acţionează asupra nivelelor insulinei, glucagonului, hormonului adrenocorticotrop, hormonului luteinizant, FSH (Lancranjan, 1980).

Nu are efect asupra trigliceridelor serice, colesterolului total, LDL, VLDL, HDL (în general, tratamentul cu diuretice sau ß-blocante creşte nivelul lipidelor plasmatice).

Guanfacina nu are efect pe electroliţi, nu afectează parametrii hematologici sau biochimici.

Mecanism de acţiune

Guanfacina leagă preferenţial şi are efect de stimulare pe receptorii α_2-adrenergici. Nu a fost identificat nici un medicament stimulant pur α_1 sau α_2.

Studiile biochimice arată că Guanfacina are o afinitate de aproximativ 3400 ori mai mare pentru receptorii α_2 decât pentru receptorii α_1, comparativ cu:

- Clonidina: $\alpha_2/\alpha_2 = 280/1$
- Guanabenz: $\alpha_2/\alpha_1 = 236/1$.

Deci, Guanfacina este mai selectivă pentru receptorii α_2 decât ceilalţi doi agenţi terapeutici.

După o singură doză orală, apare efectul antihipertensiv după 2 ore de la administrare şi se obţine un maxim la 8 ore de la administrare. Efectul se menţine 24-36 ore.

Efectele hemodinamice ale Guanfacinei sunt:

- scade puţin frecvenţa cardiacă (cu 5-10 bătăi/minut); această scădere este mai intensă la pacienţii cu tahicardie înainte de tratament;
- principalul mecanism hemodinamic, responsabil de acţiunea antihipertensivă de lungă durată, este o scădere a rezistenţei vasculare sistemice.

Scanned with OKEN Scanner

Efecte adverse şi interacţiuni cu alte medicamente:

Se constată o creştere a sedării, când Guanfacina este administrată împreună cu medicamente deprimante ale SNC.

Nu se constată reacţii adverse, când este administrată împreună cu diuretice.

Nu interacţionează cu:

- glicozizii cardiotonici;
- sedative şi hipnotice;
- vasodilatatoare coronariene;
- hipoglicemiante orale;
- preparatele alimentare reci şi calde;
- antiinflamatoarele nesteroidiene;
- antihiperlipidemicele;
- antigutoasele;
- contraceptivele orale;
- bronhodilatatoarele;
- insulină;
- ß-blocantele.

Scade tensiunea arterială la indivizii normotensivi.

Farmacocinetică

Este rapid absorbită (80 %) după administrare orală. Concentraţia maximă plasmatică este atinsă la aproximativ 3 ore. Timpul de înjumătăţire este de aproximativ 13-14 ore. Eliminarea se face pe cale renală.

Este o substanţă lipofilă, rapid distribuită din plasmă în ţesuturi. Este legată în proporţie de aproximativ 70 % de proteinele plasmatice.

Biotransformarea se realizează la nivelul ficatului. După administrarea unei doze pe cale orală, 40 % din medicament poate fi găsit în urină nemodificat.

Principalul metabolit urinar este 3-hidroxi-guanafacină-glucuronid.Metaboliţii ce apar în cantităţi mai mici în urină sunt sulfat- şi oxid-mercaptopurină.

Timpul de înjumătăţire şi eliminarea renală a medicamentului sunt mult prelungite la pacienţii cu insuficienţă renală, dar nu direct proporţional cu gradul lezării renale.

Guanfacina interferă rar cu funcţia sexuală.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii:

- HTA a pacientului tânăr (nu determină hipotensiune ortostatică şi nu afectează mecanismele hemodinamice în timpul efortului fizic); se administrează o singură doză, la culcare (prevenind, astfel, sedarea în timpul zilei);
- la pacienţii cu boli ale arterelor coronare;
- la pacienţii care au avut în antecedente infarct miocardic;
- este eficientă la pacienţii cu activitate crescută a reninei plasmatice;
- la pacienţii cu hipertrofie ventriculară stângă, determină regresia hipertrofiei şi scăderea ischemiei miocardice.

Contraindicaţii:

- nu se administrează la copiii sub 12 ani;
- sarcină (în HTA asociată toxemiei gravidice);
- alergiile la medicamente;
- nu este recomandată în cardiopatiile cu bradicardii severe.

Reacţii adverse:

Sunt similare cu cele ale medicamentelor din această clasă.

Precauţii:

- administrarea de Guanfacină, creşte insulinemia la pacienţii diabetici;
- nu este contraindicată la pacienţii astmatici, dar Efedrina şi Epinefrina pot să scadă efectul antihipertensiv al Guanfacinei; nu interferă cu Terbutalina şi Isoproterenolul;
- poate fi utilizată la pacienţii cu disfuncţii renale, menţinuţi sub hemodializă sau în timpul dializei peritoneale.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Se prezintă sub formă de tablete (Estulic®, Tenex®) de 1 mg, cu administrare pe cale orală.

Doza recomandată este de 1 mg (1 tb)/zi, administrată la culcare, pentru a evita efectul de sedare. Dacă doza de 1 mg/zi nu este suficientă, după o terapie de 3-4 săptămâni, se creşte doza la 2 mg/zi, în doză unică sau la 3 mg/zi, în doză unică. Se recomandă

Scanned with OKEN Scanner

asocierea medicamentului (în doză de 1 mg/zi, 2 mg/zi sau 3 mg/zi) cu un diuretic.

d. Guanabenz (Wytensin®)

Este un nou medicament antihipertensiv cu acţiune centrală, care acţionează prin stimularea receptorilor α-centrali. Se pare că nu prezintă avantaje faţă de Clonidină.

Se administrează pe cale orală, prezentându-se sub formă de tablete de 4 mg şi de 8 mg.

2.2. Neurosimpaticolitice cu acţiune centrală şi periferică

Reserpina (Serpasil®, Hiposerpil(+))

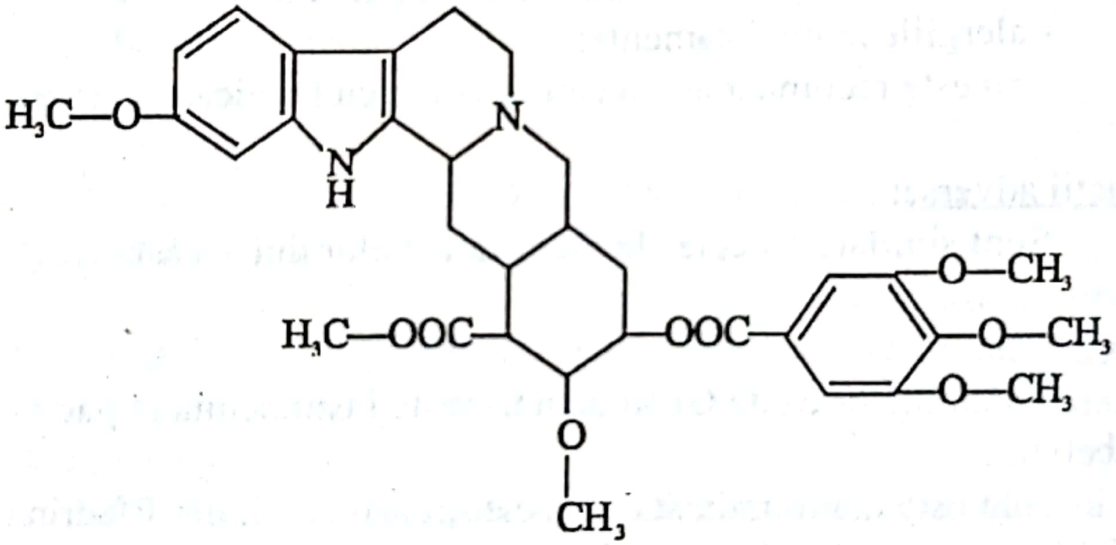


Fig. 71. Reserpina

Este cel mai important alcaloid obţinut din diverse specii de *Rauwolfia* (plante ce cresc în India şi ţările învecinate).

Mecanism de acţiune

Provoacă depleţia catecholaminelor şi a 5-HT din SNC şi periferice. Depleţia este incompletă în medulosuprarenală. Lezează granulele de depozitare ale catecholaminelor, împiedică prelevarea şi depozitarea lor. O singură doză are efect de lungă durată, neuronul trebuind să refacă granulele distruse.

Scanned with OKEN Scanner

Efecte farmacodinamice

Efectele centrale ale Reserpinei sunt sedarea şi scăderea agresivităţii.

Un alcaloid înrudit (Syrosingopina), care provoacă depleţia centrală de Noradrenalină, dar nu şi de 5-HT, are efecte sedative mult mai slabe.

Reducerea tonusului simpatic periferic se datoreşte în primul rând acţiunilor Reserpinei asupra neuronului simpatic postganglionar şi determină scăderea presiunii arteriale, scăderea rezistenţei periferice, bradicardie, scăderea debitului cardiac, scăderea reflexelor vasculare simpatice.

Indicaţii:

- HTA;
- în boli psihiatrice (în prezent, se consideră că Reserpina este o terapie depăşită).

Contraindicaţii:

- stări depresive;
- boală ulceroasă;
- gastro-enterocolite acute;
- epilepsie;
- parkinsonism.

Efecte secundare:

- hipotensiune ortostatică;
- senzaţie de oboseală;
- anxietate;
- coşmaruri, stări depresive (cu tendinţe de sinucidere);
- creşte eliberarea de gastrină şi, consecutiv, secreţia gastrică acidă;
- creşte pofta de mâncare; uneori, determină creştere în greutate;
- eliberarea de 5-HT determină spasme digestive şi diaree;
- retenţie de apă şi sare;
- congestie a mucoasei nazale.

Doze mai mari pot determina: agravarea unei insuficienţe cardiace, tulburări de ritm, în special la asocierea cu digitalice. Unii autori susţin că terapia cu Reserpină ar creşte frecvenţa cancerului

Scanned with OKEN Scanner

de sân la femei. Inhibă ciclul ovarian şi menstruaţia. La bărbat, inhibă funcţia sexuală.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Se prezintă sub formă de comprimate de 0,1 mg, 0,25 mg şi 1 mg.

Doze: 0,1-1 mg/zi, în 2-3 doze parţiale.

Creşterea dozelor se face progresiv.

Efectul antihipertensiv se manifestă complet după 2-3 săptămâni.

Se asociază cu diuretice thiazidice şi alte substanţe hipotensive.

2.3. Neurosimpaticolitice cu acţiune periferică

a. Guanetidina (Ismelin sulfate®, Guanethidine®):

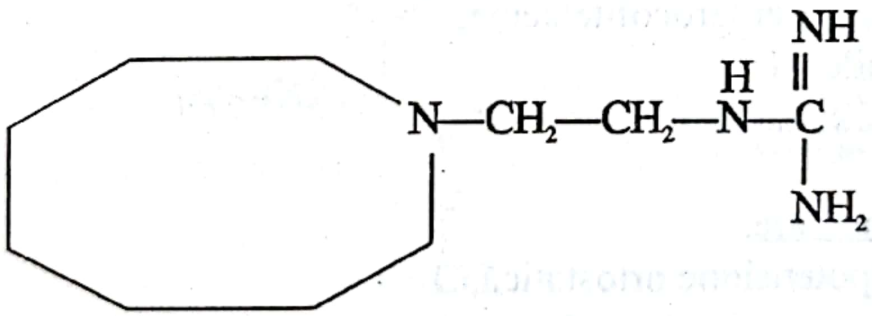


Fig. 72. Guanetidina

Farmacodinamie

Guanetidina este prelevată şi se acumulează în neuronii adrenergici periferici, inhibându-le capacitatea de a răspunde cu descărcare de Noradrenalină la stimuli şi la simpaticomimeticele indirecte.

În administrarea cronică urmează şi depleţia Noradrenalinei din neuronii menţionaţi, dar inhibarea lor precede depleţia. Catecholaminele din medulosuprarenală sunt puţin influenţate.

Reducerea eliberării de mediator duce la creşterea sensibilităţii receptorilor pentru catecholamine, răspunsul la descărcările

medulosuprarenalei putând fi crescut. Injectarea i.v. la începutul tratamentului, cât timp depleţia nu s-a produs, poate provoca creşteri ale tensiunii arteriale, datorate mediatorului eliberat.

Guanetidina scade tensiunea arterială, provoacă bradicardie, inhibă reflexele cardio-vasculare şi reduce renina plamatică.

Farmacocinetică

Guanetidina traversează greu membrana intestinală, procentul resorbit fiind între 3 şi 30 % . Din circulaţie este rapid eliminată prin rinichi, dar cantităţile fixate în ţesuturi se elimină lent şi se pot cumula. Efectele durează mai multe zile după oprirea tratamentului.

Efecte adverse:

- hipotensiune posturală, cu scădere marcată a valorilor sistolice (hipotensiunea poate fi accentuată de căldură, efort, alcool, etc.); uneori, determina fenomene de ischemie cerebrală şi miocardică;
- senzaţie de slăbiciune;
- scade forţa de contracţie a cordului, care, la cei cu rezervă limitată, se poate decompensa;
- inhibă ejacularea;
- edeme;
- diaree.

Sensibilizarea receptorilor pentru catecholamine poate determina creşteri periculoase ale TA, la reacţii emotive, urmate de descărcarea catecholaminelor medulosuprarenalei, în feocromocitom sau la administrarea locală de simpaticomimetice vasoconstrictoare.

Indicaţii: HTA severă.

Contraindicaţii:

Este contraindicată asocierea Guanetidinei cu medicamentele antidepresive triciclice şi cu neurolepticele fenotiazinice.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Sulfatul de Guanetidină (Ismelin sulfate®, Guanethidine®) se prezintă sub formă de tablete de 10 şi 25 mg, cu administrare pe cale orală.
Doze: 10-25 mg/zi.

b. Guanadrel (Hylorel®) este un medicament asemănător cu Guanetidina, recent introdus în terapia HTA. Se prezintă sub formă de tablete de 10 mg şi 25 mg, cu administrare orală.

c. Bethanidina şi **Debrisoquinul** prezintă o durată de acţiune mult scăzută faţă de Guanetidină, depleţia de Nordrenalină este mai redusă. Determină mai rar efecte secundare de tipul diareei. Prezintă mecanism de acţiune similar cu al Guanetidinei. În unele ţări (de exemplu, SUA), nu se mai folosesc în terapie.

Scanned with OKEN Scanner

SUBSTANŢE CU ACŢIUNE PE MUSCULATURA NETEDĂ

În acest capitol vor fi prezentate substanţele care acţionează pe musculatura netedă, altfel decât prin intermediul sistemului nervos vegetativ.

Unele substanţe sunt specifice: acţionează pe enzime şi receptori cunoscuţi, iar altele sunt nespecifice: acţionează prin mecanisme parţial sau complet necunoscute.

Substanţele cu acţiune asupra musculaturii netede pot fi grupate astfel:

I. Stimulante ale contracţiei musculaturii netede

A. Stimulante ale musculaturii netede viscerale:

1. Substanţe care stimulează contracţia musculaturii netede a tractului uro-genital:

1.1. Neselective:

a. Substanţe care acţionează prin intermediul SNV (detaliile sunt prezentate în capitolul respectiv);

b. Substanţe care acţionează asupra receptorilor histaminici:

* Histamina (detaliile sunt prezentate în capitolul corespunzător);

1.2. Selective:

a. Hormoni nonapeptidici:

* Oxitocina

b. Prostaglandinele PGE_2 şi PGF_{2alfa} (detaliile sunt prezentate în capitolul corespunzător)

c. Derivaţi de Ergot din grupa amino-alcooli:

* Ergometrina şi derivaţii săi

2. Substanţe care stimulează contracţia musculaturii netede intestinale:

2.1. Purgative de volum:

* fibre nedigerabile;
* coloizi hidrofili;

2.2. Purgative de iritaţie:
* ulei de ricin;
* purgative antrachinonice.

3. Substanţe care acţionează pe colecist:

Colecistokinetice (detaliile sunt prezentate în capitolul corespunzător):
* alimentare: ulei de floarea soarelui, smântână, ulei de măsline, peptone;
* Colecistokinina

B. Stimulante ale musculaturii netede vasculare (vasoconstrictoare)

1. Substanţe care acţionează prin intermediul SNV (detaliile sunt prezentate în capitolul corespunzător)
2. Derivaţi de ergot din grupa polipeptide
* Ergotamină
* Dihidroergotamină

3. Derivaţi de ergot din grupa aminelor
* Methysergid

4. Agonişti ai receptorilor serotoninici:
* Sumatriptan (agonist 5-HT_{1d}; detaliile sunt prezentate în capitolul corespunzător)

5. Hormoni nonapeptidici: Vasopresina

C. Substanţe folosite în experimentul de laborator

- ionii de bariu în concentraţie mică (concentraţiile mari determină contracţia tetanică a fibrelor musculare netede)

II. Relaxante sau inhibitoare ale contracţiei musculaturii netede

A. Substanţe care acţionează neselectiv, la diferite nivele ale musculáturii netede:

1. Blocante ale canalelor de calciu:
* Nifedipina (Adalat®, Corynfar®, Nifedipina$^{(+)}$)
* Verapamil (Isoptin®)

Scanned with OKEN Scanner

* Diltiazem (Cardizem®)
* Nitrendipina
* Nicardipina
* Nisoldipina
* Perhexilen
* Trans-1-cinamil-4-(difenilmetil) piperazina (Cinarizina, Stugeron®)

1.a. Blocant al canalelor de calciu cerebrale: Nimodipina (Nimotop®)

2. Derivaţi izochinoleinici: Papaverina

3. Metilxantinele
* Teofilina (1,3-dimetilxantină)
* Teobromina (3,7-dimetilxantină)
* Cafeina (1,3,7-trimetilxantină)

4. Substanţe care acţionează prin intermediul SNV

B. Substanţe care relaxează musculatura netedă vasculară (vasodilatatoare)

1. Substanţe care acţionează prin intemediul SNV (vezi capitolul respectiv din SNV)

2. Substanţe care acţionează prin alte mecanisme decât SNV:

2.1. Specifice (detaliile vor fi prezentate în capitolele corespunzătoare)
* PGE, PGA
* Prostaciclinele
* Histamina

2.2. Nespecifice

a. Selective (produc numai relaxarea musculaturii netede arteriolare):
* Hidralazina
* Minoxidil
* Benzothiazide (detaliile vor fi prezentate în capitolul "Diuretice şi antidiuretice")
* Diazoxid

b. Neselective (acţionează şi pe musculatura arteriolară şi pe cea venoasă):
* Nitriţii şi nitraţii:

Scanned with OKEN Scanner

- Nitraţi utilizaţi în tratamentul crizei de HTA: Nitroprusiatul de sodiu (Nipride®)

- Nitraţi utilizaţi în tratamentul anginei pectorale (vezi capitolul "Antianginoase")

* Molsidomine (vezi capitolul "Antianginoase")

3. Alte vasodilatatoare:

3.1. Alcoolul etilic

3.2. Acidul nicotinic

I. Stimulante ale contracţiei musculaturii netede

A. Stimulante ale musculaturii netede viscerale

1. Oxitocina

Oxitocina ca şi Vasopresina sunt hormoni nonapeptidici secretaţi de nucleii suprapraoptic şi paraventricular ai hipotalamusului.

Prin lumenul axonilor acestor neuroni hormonii migrează în hipofiza posterioara unde sunt depozitaţi. Ei sunt eliberaţi în funcţie de necesităţile fiziologice ale organismului, prin mecanisme care impun participarea calciului.

Pe alte căi, cu rol necunoscut, hormonii migrează de la nivelul nucleului paraventricular spre: hipocamp, nucleul ambiguu, substanţa neagră, nucleul amigdalian, substanţa gelatinoasă a măduvei spinării, nucleul habenular lateral.

Oxitocina şi Vasopresina pot fi obţinute prin:

- extracţie din retrohipofiza animalelor de abator, sau

- sinteză (acestea produc rareori alergii, fiind preferate în terapie).

Hormonii sunt rapid inactivaţi în tubul digestiv. Se absorb bine la nivelul mucoasei nazale.

Activitatea oxitocinei asupra miometrului depinde de specie şi gradul de impregnare hormonală a miometrului. Estrogenii facilitează activitatea oxitocinei, iar progesteronul o inhibă.

Scanned with OKEN Scanner

În doze terapeutice oxitocina induce travaliul, în cazul în care acesta nu se declanşează spontan şi menţine contracţii uterine regulate, uniforme în timpul travaliului. La doze mari determină contracţia tetanică a miometrului.

În timpul alăptării, oxitocina stimulează contracţia celulelor mioepiteliale favorizând ejecţia laptelui.

Structura chimică şi farmacocinetica

Oxitocina este un peptid care prezintă urmatoarea secvenţă de aminoacizi:

Cistina-Tirozina-Isoleucina-Glutamina-Asparagina-Cistina-Prolina-Leucina-Glicinamida-NH_2.

Acest peptid este compus din 9 aminoacizi, cu o legatură disulfidică între primul şi al şaselea aminoacid, iar ultimii 3 aminoacizi conţin gruparea carboxilică terminală. Oxitocina si Vasopresina diferă numai prin unul dintre cei trei aminoacizi terminali (în poziţia 8, Oxitocina prezintă leucină, iar Vasopresina prezintă arginină).

Pentru inducerea travaliului, Oxitocina este în mod obişnuit administrată pe cale i.v., deşi este posibilă şi absorbţia bucală. Este inactivată după administrarea pe cale orală, deoarece este distrusă la nivelul stomacului şi intestinului. Este bine absorbită la nivelul mucoasei nazale. Oxitocina nu circulă legată de proteinele plasmatice şi este catabolizată la nivelul rinichilor şi ficatului, având un timp de înjumătăţire de 5 minute.

Pentru ambii hormoni sus-menţionaţi, unitatea internaţională este Unitatea Voegtlin, care reprezintă activitatea unui extract standard din pulbere de retrohipofiză, de 0,5 mg.

Oxitocina sintetică conţine 450-500 U.I./mg (1 U.I. reprezintă activitatea a 0,002 mg pulbere standard de retrohipofiză).

Farmacodinamie

"In vitro" si "in vivo" oxitocina stimulează contracţia musculaturii netede a miometrului şi a celulelor mioepiteliale de la nivelul canalelor galactofore. În doze mari produce vasodilataţie şi hipotensiune arterială.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul de acţiune al Oxitocinei constă în alterarea curenţilor ionici transmembranari, la nivelul celulelor musculare netede ale miometrului, producând, astfel, o contracţie uterină sustinută. Sensibilitatea uterului la oxitocină, creşte în timpul sarcinii.

Efectul asupra uterului variază cu specia, cu gradul de impregnare hormonală (hormonii estrogeni sensibilizează faţă de substanţele ce determină contracţia uterină, progestativii inhibă motilitatea) şi cu starea funcţională a organului, graviditatea făcând să crescă progresiv, pe măsură ce sarcina se apropie de termen, sensibilitatea faţă de miostimulante. În doze mici, hormonul oxitocic stimulează contracţiile din timpul travaliului, dacă sunt prea slabe, şi induce declanşarea travaliului, dacă el nu a apărut spontan, la termen. Contracţiile provocate cu doze adecvate sunt identice cu cele fiziologice.

Contracţiile miometrului induse de oxitocină pot fi inhibate de agonişti ai receptorilor ß-adrenergici, de sulfatul de magneziu sau de anestezicele volatile. Oxitocina determină, de asemenea, contracţia celulelor mioepiteliale ale canalelor galactofore din glanda mamară, stimulând ejecţia laptelui. Secreţia lactată nu este însă influenţată.

Oxitocina are şi un slab efect antidiuretic, precum şi o acţiune presoare slabă.

Indicaţii:

- inducerea travaliului;
- stimularea contracţiilor în timpul travaliului;
- provocarea contracţiilor uterine după operaţia cezariană sau în inerţia uterină post-partum;
- stimularea eliminării laptelui;
- profilaxia mastitei.

Contraindicaţii:

- bazine chirurgicale şi disproporţie între dimensiunile craniului fătului şi diametrele strâmtorii bazinului, condiţii ce predispun la ruptura uterină sau la embolie amniotică;
- placentă praevia;
- prematuritate;
- condiţii de suferinţă fetală.

Scanned with OKEN Scanner

Agenţii simpaticomimetici nu trebuie utilizaţi odată cu oxitocina.

Efecte adverse:

- morţile materne datorate episoadelor hipertensive;
- rupturile uterine;
- intoxicaţia cu apă;
- morţile fetale.

De asemenea, pot apare efecte adverse de afibrinogenemie.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* Pe cale i.v., **Oxitocina** poate fi administrată în perfuzie, cu posibilitatea monitorizării fetale. Pentru inducerea travaliului, o perfuzie iniţială cu un ritm de 1 mU/minut, este crescută în mod gradat, la 5-20 mU/minut, până ce se stabileşte o contracţie fiziologică de bază. Pentru hemoragiile uterine post-partum, se administrează 10-40 U introduse în 1000 ml Dextroză 5%, iar ritmul perfuziei este stabilit astfel încât să se ţină sub control atonia uterină. După eliminarea placentei, se pot administra i.m. 10 U de Oxitocină.

Pentru a stimula ejecţia laptelui, se administrează Oxitocină sintetică sub formă de spray nazal, cu 2-3 minute înainte de alăptare (preparatul Oxytocin®, Pitocin® sau Syntocinon® spray, sub formă de soluţie conţinând 40 U/ml spray).

Oxitocina pentru administrare injectabilă, (Oxitocina $S^{(+)}$, Sintocinon®) se prezintă sub formă de soluţie, în fiole a 2 ml conţinând 1 UI Oxitocină sintetică şi fiole a 1 ml cu 5 UI. Există şi soluţii injectabile cu un conţinut de 10 UI/ml.

* **Desamino-oxitocina** (Sandopart®) este un derivat sintetic al Oxitocinei, de aproximativ de două ori mai activ decât Oxitocina. Are aceleaşi indicaţii ca Oxitocina. Se prezintă sub formă de capsule cu 50 UI, care se resorb la nivelul mucoasei şanţului gingivo-jugal.

2. Alcaloizii din Ergot din grupa amino-alcooli

În bobul de secară, mai rar în alte cereale, se poate dezvolta o ciupercă parazită, *Claviceps purpurea*. Ciuperca consumă substaţa bobului şi alcătuieşte o formaţiune încurbată, dură, purpurie, numită

Scanned with OKEN Scanner

sclerotium, iar popular corn de secară. Această formaţiune conţine numeroase substanţe active, între care un număr de alcaloizi cu structuri apropiate de ale acidului lisergic: grupul Ergotoxinei (vezi capitolul "Simpaticolitice"), Ergotamina şi Ergometrina (fig. 73)

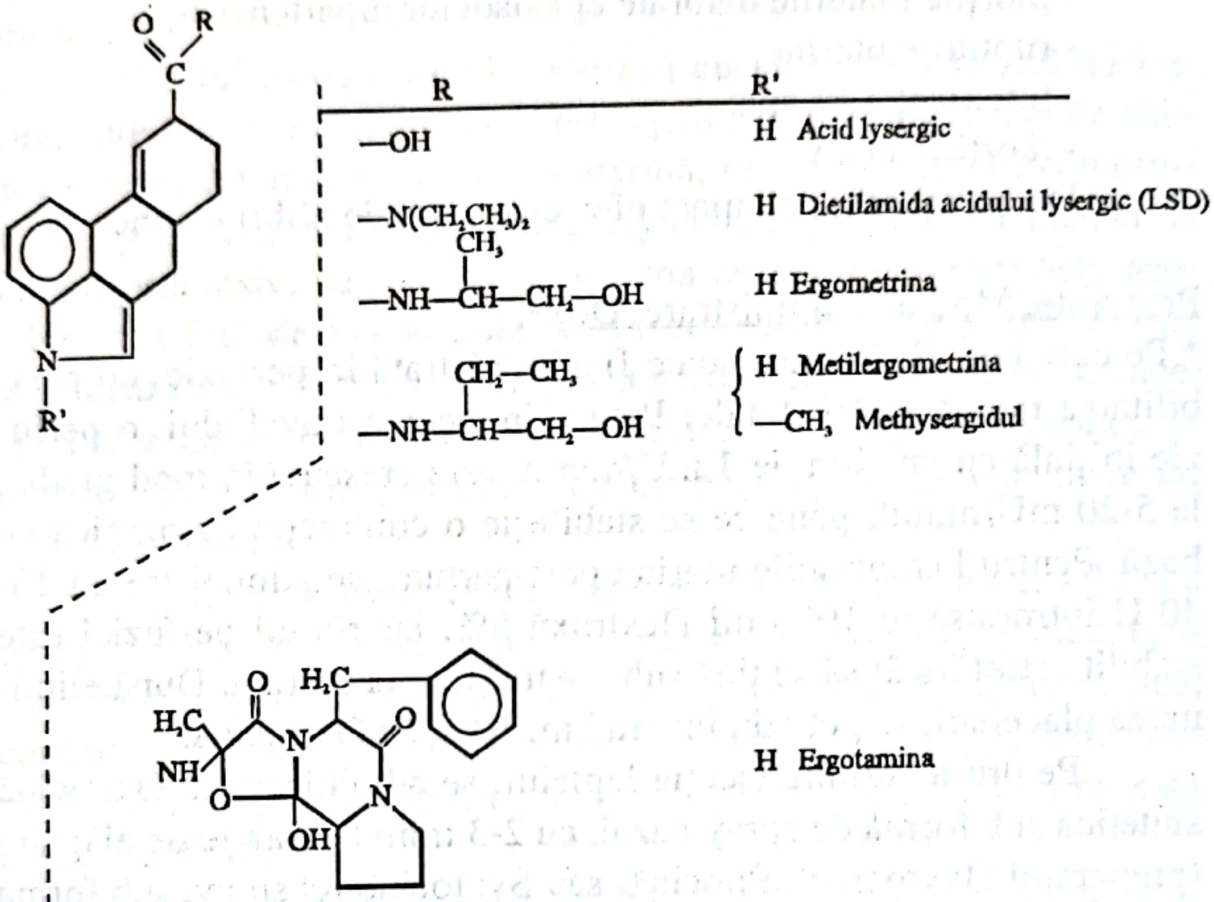


Fig. 73. Alcaloizi din Ergot

Ergotamina stimulează musculatura uterină şi vasculară, restul musculaturii netede fiind puţin influenţată. Se resoarbe greu din tubul digestiv şi chiar injectată parenteral, are o latenţă considerabilă. Comparativ, Ergometrina are acţiune mai puternică pe uter şi mai slabă pe vase, se resoarbe complet şi rapid din tractul intestinal, iar administrată parenteral efectul asupra uterului este imediat. La dozele terapeutice, ce stimulează uterul, Ergotamina determină constricţia vasculară cu creşterea tensiunii arteriale, în timp ce Ergometrina nu influenţează semnificativ circulaţia.

Din aceste motive, în obstetrică şi ginecologie este preferată Ergometrina şi un derivat semisintetic, Metilergometrina, cu acţiune şi mai selectivă pe uter.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanism de acţiune

Ergometrina este agonist al receptorilor α-adrenergici, antagonist parţial al receptorilor 5-HT_2, stimulant al musculaturii netede uterine şi agonist al receptorilor dopaminergici.

Sensibilitatea uterului la efectele stimulante ale derivaţilor de Ergot se modifică puternic în timpul sarcinii, datorită creşterii dominanţei receptorilor α, pe măsură ce sarcina progresează. Ca rezultat, uterul la termen este mult mai sensibil decât la începutul sarcinii şi incomparabil mai sensibil decât organismul fără sarcină.

La doze foarte mici, preparatele din Ergot pot determina contracţia şi relaxarea ritmică a uterului. La doze mari, aceste medicamente determină o contractură puternică şi prelungită.

La cei mai mulţi pacienţi, alcaloizii din Ergot nu prezintă un efect semnificativ asupra musculaturii netede bronhiolare. Pe de altă parte, tractul gastro-intestinal prezintă variaţii foarte mari ale sensibilităţii la derivaţi din Ergot, de la un pacient la altul. Greţurile, vărsăturile şi diareea pot fi determinate de doze mici, la unii pacienţi şi numai de doze foarte mari, la alţii. Efectele gastro-intestinale sunt mediate prin receptorii serotoninergici gastro-intestinali şi prin acţiunea asupra SNC (centrul vomei).

Indicaţiile Ergometrinei şi Metilergometrinei:

- accelerarea eliminării placentei;
- hemoragii după expulzarea placentei;
- atonie uterină;
- involuţie incompletă a uterului în perioada puerperală;
- cezariene;
- hemoragii după avort.

Pentru aceste indicaţii sunt preferate Oxitocinei, fiindcă au o durată mai mare de acţiune.

Contraindicaţii:

- sarcină;
- inerţie uterină primară sau secundară.

Contraindicaţii relative:

- hipertensiune, boli vasculare obliterante;

Scanned with OKEN Scanner

- insuficienţe hepatice sau renale.

Efecte adverse:

În descrierile tradiţionale ale ergotismului se precizează că unii alcaloizi naturali din Ergot prezintă potenţial halucinogen. Dietilamida acidului lisergic (LSD, "acid") este un compus de semisinteză, care demonstrează în modul cel mai clar această acţiune. Acest produs a fost utilizat multă vreme în laborator, ca un puternic antagonist al receptorilor 5-HT_2 prejoncţionali, în SNC. În ciuda unei cercetări clinice extensive, nu s-a găsit încă o aplicare în terapie pentru aceste efecte ale LSD, asupra comportamentului. Abuzul în utilizarea acestor medicamente şi drogodependenţa vor fi prezentate în capitolul "Euforizante şi psihotomimetice".

În funcţie de sensibilitatea individuală, Ergometrina (ca şi alţi derivaţi din Ergot), poate determina, chiar la doze mici, efecte adverse la nivelul tractului gastro-intestinal: greţuri, vărsături şi diaree.

Preparate. Mod de adminis-trare. Doze.

* **Ergonovina** (Ergonovine®, Ergotrate maleat®) se prezintă sub formă de tablete de 0,2 mg pentru administrare pe cale orală şi sub formă de soluţii conţinând 0,2 mg/ml pentru administrare injectabilă. Ergomet(+) se prezintă în fiole cu 0,2 mg maleat de ergometrină.
* **Methilergonovine** (Methergine®) se prezintă sub formă de tablete de 0,2 mg pentru administrare pe cale orală şi soluţie conţinând 0,2 mg/ml pentru administrare injectabilă. Pentru expulzia placentei se administrează 1/2-1 fiolă, i.v.; în atonia uterină 1 fiolă i.m. sau 1/2 fiolă i.v.; în cezariană 1/2-1 fiolă i.v. sau intramural. Pentru stimularea involuţiei uterine se administrează o tabletă de 3 ori/zi, 3-4 zile.

B. Stimulante ale musculaturii netede vasculare
(Vasoconstrictoare)

1. Alcaloizi din Ergot din grupa polipeptidelor

1.1. Ergotamina

Ergotamina este un alcaloid peptidic din Ergot.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanism de acţiune

Ergotamina este antagonist parţial al receptorilor α-adrenergici, agonist parţial al receptorilor 5-HT_2 şi stimulator al musculaturii netede uterine.

Farmacodinamie

Deşi vasoconstricţia este descrisă ca un efect datorat acţiunii de antagonist parţial al receptorilor α-adrenergici, ea poate fi datorată şi acţiunii pe receptorii 5-HT_2 vasculari. Efectul antimigrenos specific, puternic, al Ergotaminei se realizează prin acţiunea acestui medicament pe receptorii serotoninergici neuronali sau vasculari.

În doze mari, Ergotamina şi derivaţii săi determină un vasospasm sever şi prelungit. Acest vasospasm nu poate fi înlăturat cu antagonişti α, antagonişti serotoninergici sau cu combinaţii ale acestora. Numai vasodilatatoarele cu acţiune directă puternică (cum ar fi Nitroprusiatul), pot fi eficiente în această situaţie.

Ergotamina este alcaloidul din Ergot, tipic, cu spectrul de acţiune vasoconstrictoare.

Prin hidrogenarea alcaloizilor din Ergot în poziţiile 9 şi 10, se obţin derivaţi dihidrogenaţi, care prezintă acţiune mult mai slabă, atât direct pe musculatura netedă, cât şi pe receptorii 5-HT şi acţiuni mai selective de blocare a receptorilor a-adrenergici (grupul ergotoxine).

În funcţie de sensibilitatea individuală, Ergotamina poate determina la unii pacienţi, chiar în doze mici, greţuri, vărsături, diaree.

Indicaţii:

Ergotamina este indicată în migrene şi alte forme de cefalee vasculară.

Etiologia migrenei este necunoscută. În timpul crizelor se produce o vasodilataţie a vaselor cerebrale, care este antagonizată cu Tartrat de Ergotamină, Cafeină, sau asocierea lor, precum şi cu unii derivaţi de semisinteză ai acidului lisergic ca Dihidroergotamina şi Methisergidul. Tartratul de ergotamină este greu resorbit din intestin. Cafeina este foarte frecvent asociată cu Ergotamina,

Scanned with OKEN Scanner

fiindcă, pe lângă un efect constrictor pe vasele cerebrale, accelerează şi ameliorează resorbţia Ergotaminei.

Contraindicaţii:

- leziuni vasculare;
- HTA;
- sarcină, alăptare;
- septicemie,
- insuficienţă hepatică sau renală.

Nu se poate administra simultan cu Triacetiloleandomicină (TAO), din cauza provocării unei vasoconstricţii periferice accentuate.

Efecte toxice:

Ergotamina are efect toxic asupra endoteliului capilar. Simptomele intoxicaţiei sunt:

- stază venoasă,
- tromboză,
- gangrene ale extremităţilor.

Efecte adverse:

La bolnavii sensibili sau la depăşirea duratei de tratament indicată, apar greţuri, vărsături, parestezii, stare de oboseală a musculaturii membrelor, vasoconstricţie.

În administrarea cronică, Ergotamina şi derivaţii săi pot determina ergotism (cu halucinaţii).

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Ergotamine tartrate** (Ergomar®, Ergostat®) se prezintă sub formă de tablete de 2 mg, cu administrare sublinguală şi sub formă de soluţie pentru aerosoli (în concentraţii de 9 mg/ml; 0,36 mg/doză).

* **Ergotamine** (mixture) (Cafergot®) se prezintă sub formă de tablete conţinând 1 mg ergotamină şi 100 mg Cafeină, pentru administrare orală sau sub formă de supozitoare conţinând 2 mg Ergotamină şi 100 mg Cafeină, pentru administrare pe cale rectală. Preparatul românesc Cofedol$^{(+)}$ se prezintă sub formă de drajeuri cu 1 mg Tartrat de ergotamină şi 100 mg Cafeină. Se administrează la primele simptome ale crizei de migrenă. Se prezintă sub formă de drajeuri cu 1 mg tartuat de ergotamină şi 100 mg cafeină. Se administrează la primele simptome ale crizei migrenoase 2 drajeuri, la

Scanned with OKEN Scanner

nevoie se repetă din 30 în 30 minute. Dacă medicamentul este bine suportat, se pot da şi 3 drajeuri ca doză de atac. Maximum 6 drajeuri/criză, 10/zi. La copii, maximum 3 drajeuri/criză, 5/zi. Se pot asocia atropinice pentru efectul lor antiemetic şi barbiturice pentru sedare şi antagonizarea efectelor nervoase ale cafeinei.

1.2. Dihidroergotamina

Este un agonist parţial al receptorului α.

Are efect constrictiv mai puternic pe vene (teritoriu capacitiv) decât pe arteriole (teritoriu rezistiv). Administrarea orală prelungită stabilizează tonusul vaselor extracraniene, prevenind crizele migrenoase.

Indicaţii:

- posibilitatea de a redistribui sângele prin reducerea rezervorului venos o indică în hipotensiunea arterială şi în hipotensiunea ortostatică;
- profilaxia migrenei şi a altor cefalei vasculare, tratamentul crizei migrenoase.

Contraindicaţii. Efecte adverse. (Vezi Ergotamina).

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Dihydergot**, comprimate cu 2,5 mg mesilat de Dihidroergotamină, soluţie cu 2 g/ml şi soluţie injectabilă, în fiole cu 1 mg/ml. În hipotensiunea ortostatică se începe cu 1 comprimat dimineaţa şi 1 comprimat seara, se continuă cu două comprimate seara, timp de 6 săptămâni. În criza migrenoasă 1-2 ml i.m. sau s.c.

Asocieri

Asociat cu Heparina (Heparine-Dihydergot), se foloseşte pentru prevenirea tromboemboliilor postoperatorii (0,5 mg la 5000 U.I. Heparină sodică).

Scanned with OKEN Scanner

2. Alcaloizi din Ergot, din grupa aminelor

Methysergidul

Acţionează ca agonist slab al receptorilor a-adrenergici (+/0), agonist slab al receptorilor dopaminergici (+/0) şi antagonist parţial al receptorilor 5-HT_2.

Indicaţii:

- în prevenirea crizelor migrenoase;
- terapia de fond a migrenei şi a altor cefalei de etiologie vasculară;
- pentru terapia tumorilor cu celule enterocromafine (carcinoide), eliberatoare de 5-HT în cantităţi mari.

Efecte adverse:

- modificări fibrotice ale venelor;
- fibroze retroperitoneale, miocardice, pleurale.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Methysergide** (Sansert®), se prezintă sub formă de tablete de 2 mg, cu administrare pe cale orală.

Există şi preparate retardate, **Deseril retard®**, care conţin 3 mg hidrogenomaleat de methysergide. În profilaxia migrenei se administrează câte 1/2 - 1 comprimat de 2 ori/zi. În carcinoid, se administrează 4 - 7 comprimate/zi.

3. Hormoni nonapeptidici

Vasopresina (Hormonul antidiuretic, ADH)

Vasopresina este un hormon peptidic eliberat de hipofiza posterioară, ca răspuns la creşterea vîscozităţii plasmei sau la scăderea presiunii arteriale. Vasopresina are proprietăţi antidiuretice şi vasopresoare. Un deficit al acestui hormon determină diabetul insipid.

Scanned with OKEN Scanner

Farmacocinetică

Cea mai bună cale de administrare a Vasopresinei este calea parenterală (i.v. sau i.m.). Se poate folosi şi calea nazală, deoarece hormonul se absoarbe bine la nivelul mucoasei nazale. Timpul de înjumătăţire plasmatic al Vasopresinei este de aproximativ 20 minute. Vasopresina este metabolizată la nivel renal şi hepatic, prin reducerea legăturii disulfidice şi clivarea polipeptidului. O cantitate mică de Vasopresină este excretată nemodificată prin urină.

Farmacodinamie

Vasopresina interacţionează cu două tipuri de receptori. Receptorii V_1 se găsesc la nivelul celulelor musculare netede şi mediază vasoconstricţia.

Receptorii V_2 se găsesc la nivelul celulelor tubulare renale şi mediază antidiureza, prin permeabilitate crescută pentru apă şi resorbţia apei în tuburile colectoare.

Receptorii "V_2 - like", localizaţi extrarenal, mediază eliberarea factorului VIIIc al coagulării şi a factorului von Willebrand, determinând, de asemenea, şi o scădere a presiunii sanguine şi a rezistenţei periferice .

Desmopressin acetate (DDA VP, 1-desamino-8-D-arginin-vasopresină) este un analog sintetic al Vasopresinei, cu acţiune de lungă durată, cu activitate minimă pe V_1 şi un raport *efect antidiuretic/efect presor* de 4000 ori mai mare decât al Vasopresinei.

Indicaţii:

Vasopresina constituie tratamentul de elecţie al diabetului insipid hipofizar. Administrarea Desmopresinei seara, la culcare, ameliorează enurezisul nocturn, prin scăderea producţiei nocturne de urină. Uneori este necesară o "provocare" cu Desmopresină pentru a induce capacitatea renală de concentrare a urinii, după o terapie cu Litiu, de lungă durată.

Perfuzia cu Vasopresină este indicată în unele cazuri de hemoragii prin varice esofagiene şi hemoragii ale diverticulilor colonului. Vasopresina este mai puţin eficientă în hemoragiile determinate de leziuni ale mucoasei gastrice sau ale mucoasei intestinului subţire.

Scanned with OKEN Scanner

Pe de altă parte, trebuie menţionat un efect advers cu risc înalt al Vasopresinei: administrarea perfuzabilă determină vasoconstricţii ale arterelor coronare.

Se realizează testări experimentale legate de posibilitatea utilizării antagoniştilor de Vasopresină în stările fiziopatologice cu retenţie de apă, induse de Vasopresină.

Efecte adverse:

- cefalee;
- greţuri, crampe abdominale;
- reacţii alergice;
- supradozarea determină hiponatremie.

Contraindicaţii:

Vasopresina trebuie administrată cu prudenţă la pacienţii cu boli ale arterelor coronare.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Vasopresina** se prezintă sub formă de soluţie apoasă injectabilă, pentru administrarea i.m. sau s.c., conţinând 20 U/ml. Acest preparat (Pitressin Sinthetic®) este indicat, în doză de 5-10 U, s.c. sau i.m., la intervale de 3-6 ore, pentru tratamentul diabetului insipid tranzitor şi, în doze de 0,1-0,5 unităţi/minut, i.v., pentru hemoragiile gastro-intestinale.
* **Tanatul de Vasopresină** (Pitressin Tannate în Oil®), soluţie uleioasă, conţinând 5 U/ml, cu administrare strict i.m. Doze: 2,5-5 U, la 24-72 ore interval.
* **Lysine Vassopressin** (Lypressin®), spray nazal, are o acţiune de scurtă durată. Doze: 2 U spray, profund intranazal, într-una sau în ambele narine, la intervale de 4-6 ore între dozele parţiale.
* **Desmopressin Acetate** (D.D.A.V.P., Concentraid®) este utilizată în terapia cronică a diabetului insipid. Dozele sunt de 10-40 g/zi (0,1-0,4 ml), divizate în 2-3 doze parţiale, în mod obişnuit de 0,1 ml (10 g), inhalate profund, prin intermediul unui tub nazal din plastic, flexibil, într-o singură narină, seara, la culcare, în doză unică. 10 g de Desmopresină sunt echivalente cu 40 U Vasopresină.

Scanned with OKEN Scanner

Desmopresina este indicată şi pentru tratamentul coagulopatiilor (hemofilia A şi boala lui von Willebrand).

Preparatul se prezintă sub formă de soluţie pentru administrare sub formă de spray nazal, conţinând 0,1 mg/ml, sub formă de spray nazal administrat cu ajutorul unei pompe, conţinând 500 g/5 ml (50 doze la 10 g) sau sub formă de soluţie injectabilă, conţinând 40 g/10 ml.

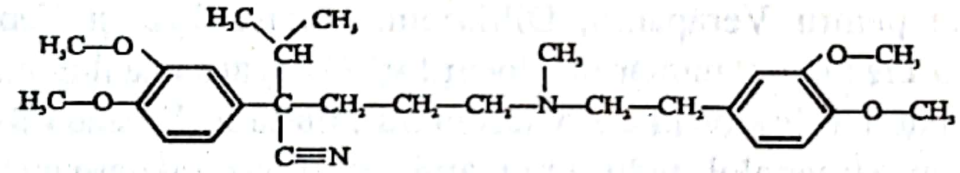
Asocierile de medicamente cum ar fi: Clorpropamida, Clofibratul şi Carbamazepina, potenţează efectul Vasopresinei.

Inhalarea Vasopresinei poate fi ineficientă la pacienţii care prezintă congestie nazală.

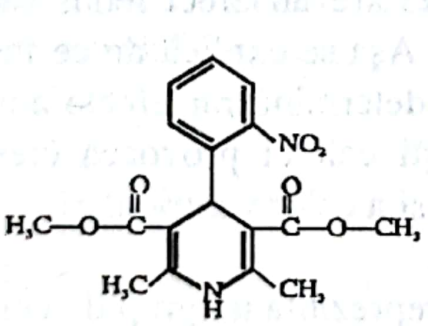
II. Relaxante sau inhibitoare ale contractiei musculaturii netede

A. Substanţe ce relaxează neselectiv musculatura netedă

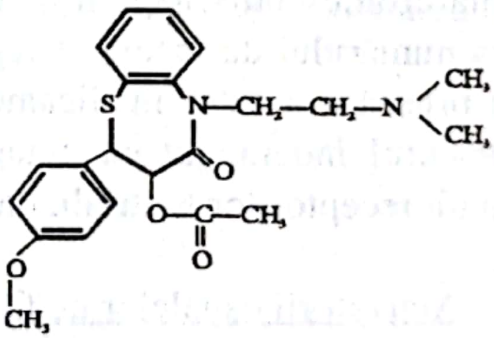
1. Blocante ale canalelor de calciu



Verapamil



Nifedipina



Diltiazem

Fig. 74. Blocante de canale de calciu

La nivelul musculaturii netede, se descriu 3 tipuri de canale ionice de calciu, şi anume:

* canale ionice de calciu voltaj-dependente, cu trei subtipuri:

- canale de tip "L" ("long lasting"), cu o durată lungă de activare;

- canale de tip "T" ("transient"), cu o durată scurtă a stării de activare;

- canale de tip "N" ("neuronal"), cu o durată intermediară stării de activare faţă de primele 2 subtipuri.

* canale ionice receptor dependente, de exemplu, canalele ionice activate prin cuplarea agonistului cu receptori a_1 adrenergici;

* canale ionice de Ca^{2+} activate mecanic prezente la nivelul musculaturii netede intestinale; activarea lor se realizează prin distensia mecanică a intestinului, provocată de trecerea bolului alimentar.

Canalele L, N, T sunt răspândite inegal:

- cardiomiocitele şi celulele de pace-maker cardiace conţin numai canale L şi T;

- canalele N sunt localizate mai ales pe terminaţiile nervoase.

Canalul pentru Ca^{2+} este un agregat molecular cu o greutate moleculară de circa 400000 δ, format din 4-5 subunităţi. Unica subunitate care conţine situs-uri de legare pentru antagoniştii de calciu este subunitatea α_1. Conţine domenii de legare separate, dar apropiate pentru Verapamil, Diltiazem. Isoprenalina şi Teofilina produc o creştere a numărului locurilor de legare a antagoniştilor calcici, paralel de obicei cu o scădere a afinităţii. Blocada ß-adrenergică cu Alprenolol, reduce numărul locurilor de legare cu 30 %. Terapia cronică cu antagoniştii calcici are un efect redus sau nul asupra numărului de locuri de legare. Aşa se explică de ce întreruperea bruscă a acestor medicamente determină rar efecte adverse. Tratamentul îndelungat cu antagonişti calcici provoacă creşterea densităţii receptorilor ß-atriali, dar nu şi a celor ventriculari.

Activatorii canalelor de Ca^{2+} reprezintă un grup de compuşi cu proprietăţi contrare antagoniştilor calcici, favorizând penetrarea acestui ion în interiorul celulei prin canale. Activatorii prelungesc foarte mult timpul de deschidere a canalelor, determinând pătrunderea unei cantităţi mai mari de ioni Ca^{2+} în celule. Aceasta duce la creşterea duratei potenţialului de acţiune prin prelungirea duratei platoului. Efectele farmacologice principale sunt activitatea inotrop pozitivă şi vasoconstrictoare. Agoniştii calcici modifică excitabilitatea ţesuturilor şi a neuronilor. Ei produc tahicardie la concentraţii mai mari decât cele necesare pentru a provoca un răspuns inotrop

Scanned with OKEN Scanner

pozitiv. Dozele foarte mari pot determina apariţia de aritmii cardiace (Cuparencu şi colaboratorii, 1990). În concentraţii mari, agoniştii calcici se pot comporta ca şi antagoniştii, după cum este posibil şi reversul situaţiei (antagoniştii de Ca^{2+} pot deveni agonişti la concentraţii foarte mici şi în cazul hiperpolarizării membranei).

Răspunsurile musculaturii netede la influxul calciului prin canalele de Ca^{2+} receptor activate sunt de intensitate mai mică. Blocarea acestor canale cu antagonişti calcici este parţial reversibilă prin utilizarea de medicamente care cresc fluxul transmembranar de Ca^{2+}, cum ar fi simpaticomimeticele.

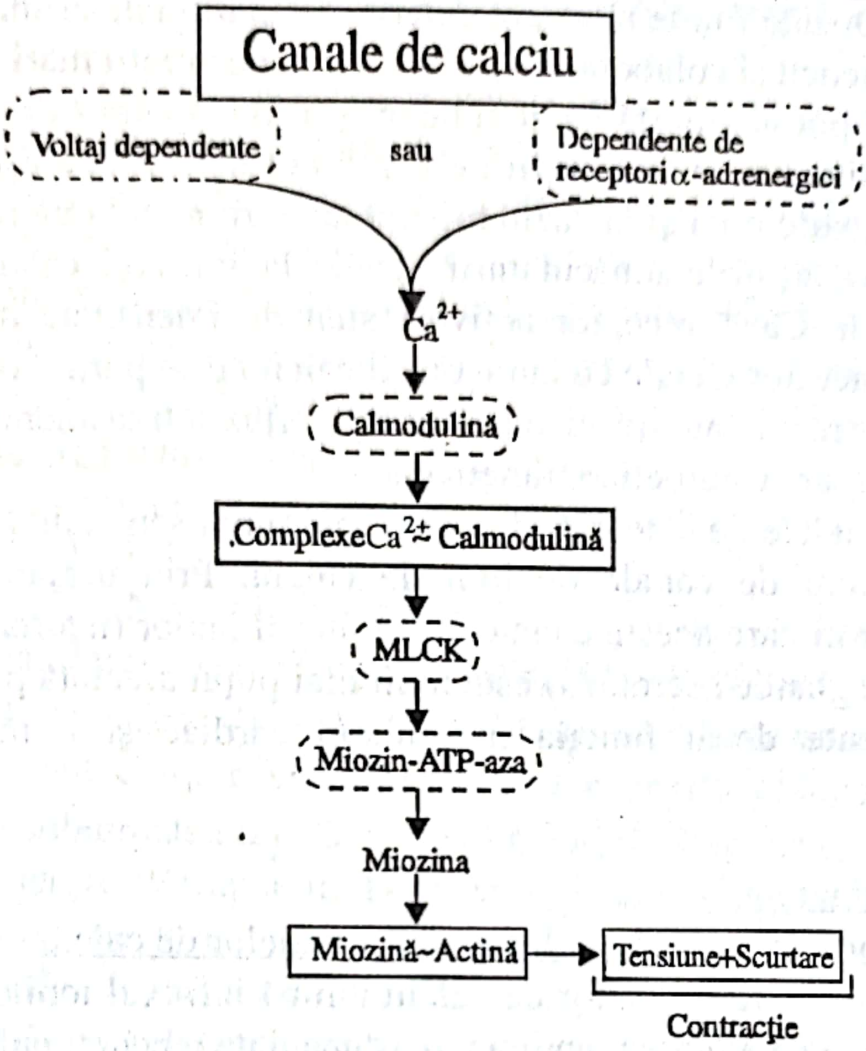
Canalele de calciu T şi N sunt mai puţin sensibile la blocada prin blocanţi de canale de ioni de calciu. Prin urmare, funcţia ţesuturilor în care aceste canale joacă un rol major (neuronii şi cele mai multe glande secretorii) este mult mai puţin afectată prin aceste medicamente decât funcţia muşchiului cardiac şi a muşchiului neted.

Farmacodinamie

Mecanismul de acţiune al blocantelor canalelor de calciu

Blocantele canalelor de calciu inhibă influxul ionilor de calciu, prin canalele lente membranare (după date recente, publicate de Cuparencu şi colaboratorii, aceste substanţe prelungesc starea de inactivare a canalelor).

Scanned with OKEN Scanner



Legendă: MLCK = Miozin-kinaza cu lanţuri uşoare

Fig. 75. Mecanismul realizării contracţiei musculaturii netede prin activarea canalelor de calciu

Blocarea canalelor de calciu prin aceste medicamente este asemănătoare cu blocarea canalelor de sodiu prin anestezice locale. Aceste medicamente acţionează pe situs-ul membranar şi se leagă mai puternic la canale, la nivelul membranei depolarizate. Blocarea este parţial reversibilă, prin creşterea concentraţiei calciului, deşi nivelele necesare de calciu nu sunt uşor de atins. Reversibilitatea parţială a blocării poate fi, de asemenea, obţinută prin utilizarea medicamentelor care cresc fluxul transmembranar al calciului, cum ar fi simpaticomimeticele.

Blocanţii influxului de calciu acţionează în primul rând pe canalele de calciu voltaj-dependente. Calmodulina, de asemenea,

Scanned with OKEN Scanner

facilitează mişcarea ionilor de calciu din celule printr-o pompă Ca^{2+}-ATP-azică. AMPc are diferite interacţiuni cu aceste procese:

- facilitează inactivarea miozin-kinazei cu lanţuri uşoare;
- poate inhiba formarea complexului Ca^{2+} - calmodulină;
- probabil, facilitează ieşirea ionilor de calciu prin Ca^{2+}-ATP-ază în membrana celulară. Acest efect ar fi cauza relaxării.

Blocantele canalelor de calciu acţionează numai la nivelul ţesuturilor miocardice cu răspuns lent, îndeosebi nodulul atrio-ventricular, dar şi cel sinusal. Întîrzie influxul calcic în faza de platou a repolarizării (faza a doua); scad frecvenţa sinusală, scad viteza de conducere în nodulul sinusal şi în nodulul atrio-ventricular, întîrzierea transmisiei fiind mai marcantă pentru frecvenţe mari ale impulsurilor. Creşte perioada refractară a nodulului atrio-ventricular, scade capacitatea acestuia de a conduce impulsurile supraventriculare la ventricul, blocând posibilitatea nodulului atrio-ventricular de a fi punct de reintrare. În condiţiile miocardului bolnav, generarea potenţialului de acţiune poate deveni dependentă de influxul de ioni de calciu şi la nivelul fibrelor Purkinje, circumstanţă în care efectul deprimant al blocantelor de calciu devine operant şi în această regiune a miocardului. Blocantele de calciu reprezintă medicamentul de primă alegere în tahicardiile paroxistice supraventriculare, unde provoacă conversia la ritmul sinusal. Trebuie folosite cu prudenţă şi discernământ, deoarece, prin scăderea influxului de Ca^{2+}, pot determina bradicardie marcată şi bloc atrio-ventricular.

Efectele blocantelor canalelor de Ca^{2+} la nivelul diferitelor organe şi sisteme sunt:

1. Musculatura netedă blocantele de canale de ioni de calciu relaxează musculatura netedă vasculară, cu o intensitate deosebită; relaxează musculatura netedă bronhiolară, gastro-intestinală şi musculatura netedă uterină. Arteriolele sunt mai sensibile decât venele.

Efectul advers comun tuturor blocantelor de canale de ioni de calciu este hipotensiunea arterială ortostatică. Tensiunea arterială e scăzută, în special cu Nifedipină. Apare scăderea rezistenţei vasculare periferice, scăderea tonusului arterial coronar.

2. Muşchiul cardiac: potenţialul de acţiune e scăzut sau blocat. În funcţie de doză blocanţii de canale de ioni de calciu scad

Scanned with OKEN Scanner

frecvenţa cordului, ceea ce duce la reducerea cerinţelor de oxigen ale anginoşilor.

Verapamilul blochează şi canalele de sodiu cardiace, dar mai puţin eficient decât canalele de ioni de calciu. Blocarea canalelor de Na^+ este mai puţin marcată cu Diltiazem şi Nifedipin. Verapamilul şi Diltiazemul blochează tahicardiile în celulele Ca^{2+}-dependente (de exemplu, celulele nodulului atrio-ventricular), mai selectiv decât Nifedipina. Pe de altă parte, Nifedipina deprimă mai puţin cordul, decât Verapamilul sau Diltiazemul.

3. Muşchiul scheletic: nu e deprimat de blocanţii de ioni de calciu, deoarece el utilizează pool-ul intracelular al calciului, ca suport pentru cuplarea excitaţie - contracţie şi nu cere un influx crescut de ioni de calciu transmembranari.

4. Vasospasmul cerebral şi infarctul post-hemoragie subarahnoidiană: Nimodipin-ul (membru al grupului dihidropiridinic al blocanţilor de ioni de calciu) are o mare afinitate pentru vasele sanguine cerebrale şi se pare că scade morbiditatea după hemoragiile subarahnoidiene. Nimodipina reduce leziunile cerebrale după trombo-emboliile post-accident cerebral.

5. Alte efecte:

Verapamilul inhibă eliberarea de insulină, dar la doze mai mari decât cele folosite pentru terapia anginei. De asemenea, inhibă proteina multitransportoare de medicamente citostatice din celulele neoplazice (P_{170}); efectul P_{170} este asociat cu dezvoltarea rezistenţei la chimioterapie în celulele canceroase. Deci, Verapamilul asociat terapiei antineoplazice ar putea fi util în scăderea rezistenţei neoplaziilor la terapia cu citostatice.

Farmacocinetică

- Nifedipina este rapid şi complet absorbită după administrare sublinguală şi cu proporţie de 50 % după administrare orală. Se leagă în proporţie de 98 % de proteinele plasmatice. După metabolizare se elimină pe cale urinară.

- Verapamilul este bine absorbit după administrare orală. Este metabolizat hepatic în proporţie de 80 % din ceea ce se absoarbe pe calea venei porte. Norverapamilul este un metabolit al Verapamilului cu acţiune vasodilatatoare mult mai puternică decât Verapamilul.

Scanned with OKEN Scanner

- Diltiazemul este absorbit la nivelul mucoasei digestive în proporţie de 50 %.

Efectul primului pasaj hepatic este puternic la Verapamil şi Diltiazem. Timpul de înjumătăţire plasmatic este de 3-6 ore. Nifedipina şi Verapamilul sunt excretate în cea mai mare parte prin urină, iar Diltiazemul prin materii fecale. Metabolizarea celor trei compuşi e foarte crescută.

Indicaţii terapeutice:

- angina pectorală;
- hipertensiunea arterială;
- cardiomiopatia hipertrofică;
- aritmiile cardiace;
- sindrom Raynaud;
- accidente cerebro-vasculare.

Efecte secundare:

- inhibarea excesivă a influxului de ioni de calciu poate determina depresia cardiacă gravă cu: oprirea cordului, bradicardie, bloc atrio-ventricular, insuficienţă cardiacă congestivă;
- pacienţii care primesc ß-blocante sunt mai sensibili la efectul cardio-deprimant al blocanţilor de canale de ioni de calciu;
- efecte adverse minore: roşeaţă, edem, ameţeli, greţuri, constipaţie.

Preparate. Doze. Mod de administrare.

* **Verapamil** (Isoptin®) se prezintă sub formă de tablete de 40; 80; 120 mg şi tablete de 240 mg cu eliberare lentă a substanţei active sau sub formă de soluţii injectabile, cu 5 mg/2 ml. Se administrează în doze de 75-150 g/kgc, i.v. sau 80-160 mg la intervale de 8 ore, pe cale orală.

Ca efecte secundare se constată: hipotensiune arterială, depresie miocardică, insuficienţă cardiacă, edeme.

* **Nifedipine** (Adalat®, Corynfar®, Nifedipina$^{(+)}$) se administrează în doze de 3-10 g/kgc, i.v. sau 10-40 mg la fiecare 8 ore interval, pe cale orală.

Ca efecte secundare apar: hipotensiune arterială, ameţeli, roşeaţă, greţuri, constipaţie, edeme.

Scanned with OKEN Scanner

Se prezintă sub formă de capsule de 10 şi 20 mg şi capsule de 30; 60; 90 mg cu eliberare lentă a substanţei active.

* **Diltiazemul** (Cardizem®) se administrează în doze de 75-150 g/kgc, i.v. sau 30-80 mg la 6 ore, oral.

Ca efecte secundare apar: hipotensiune arterială, ameţeli, bradicardie, roşeaţă.

Se prezintă sub formă de tablete de 30; 60; 90; 120 mg şi capsule de 60; 90; 120 mg cu eliberare lentă a substanţei active.

* **Trans-1-cinamil-4-(difenilmetil)piperazina** (Stugeron®) este un inhibitor specific şi selectiv al canalelor ionice de calciu. Nu afectează nici ritmul, nici contractilitatea, nici conducerea cardiacă. Inhibă efectul vasoconstricţiei directe şi vasoconstricţiei induse de substanţele vasoactive. Ameliorează deformabilitatea eritrocitelor şi scade vâscozitatea sanguină. Această acţiune are repercusiuni favorabile asupra microcirculaţiei, în cazul tulburărilor de circulaţie periferică şi cerebrală. Stugeronul creşte rezistenţa celulară la hipoxie. Are o acţiune supresivă asupra nistagmusului, reduce simptomele tulburărilor vestibulare.

După administrare pe cale orală, concentraţiile plasmatice maxime se observă după 1-3 ore, de la administrare. Timpul de înjumătăţire plasmatic este de 4 ore. Circulă în plasmă legat de proteinele plasmatice (în proporţie de 80 %) şi de eritrocite (în proporţie de 13 %). Medicamentul se elimină după metabolizare completă (o treime prin urină şi două treimi prin materiile fecale).

Indicaţii:

- tulburări ale circulaţiei cerebrale;
- sechele ale traumatismelor cranio-cerebrale;
- tulburări postaplopexie;
- migrenă;
- tulburări ale circulaţiei periferice (arterite obliterante, trombangeite obliterante, boala Raynaud, diabet, acrocianoză, degerături etc.);
- tulburări de echilibru;
- profilaxia cenestozelor.

Contraindicaţii:

- pacienţii cu hipersensibilitate la acest medicament.

Scanned with OKEN Scanner

Efecte secundare:

- somnolenţă;
- tulburări gastro-intestinale (tranzitorii, putând fi evitate printr-o administrare progresivă a dozei). La persoanele în vârstă care au consumat Stugeron vreme îndelungată, apar, în cazuri excepţionale, simptome de agravare sau de apariţie a unor semne extrapiramidale. În acest caz, trebuie redusă doza sau întrerupt tratamentul.

Precauţii: medicamentul nu se administrează simultan cu alcool etilic sau cu alte substanţe deprimante ale sistemului nervos central. Se administrează cu precauţie la conducătorii de autovehicule. Utilizarea medicamentului în timpul sarcinii şi alăptării se va face numai dacă justifică potenţialele riscuri pentru făt. Nu sunt date despre trecerea Stugeronului în laptele matern.

Interacţiuni:

Stugeronul poate potenţa acţiunea sedativă a substanţelor deprimante la nivelul SNC şi/sau a alcoolului, mai ales la începutul tratamentului.

Prezentare: se prezintă sub formă de tablete sau capsule, conţinând 25 mg cinarizină (trans-1-cinamil-4-(difenilmetil)piperazina). Se administrează pe cale orală, câte 1 comprimat de 3 ori/zi, în tulburări ale circulaţiei cerebrale; câte 2-3 comprimate de 3 ori/zi, în tulburări ale circulaţiei periferice şi câte 1 comprimat de 3 ori/zi, în tulburările vestibulare. În cenestoze se administrează câte 1 comprimat cu 1/2 oră înainte de deplasare, repetat la intervale de 6 ore. Medicamentul este administrat, de preferinţă, după mese.

* **Nimodipine** (Nimotop®), blocant al canalelor de calciu cerebrale, se prezintă sub formă de capsule de 30 mg, cu administrare orală. Este indicat în hemoragiile subarahnoidiene şi în tratamentul anginei pectorale. Se administrează câte 60 mg la intervale de 4 ore. Ca efecte secundare apar: cefalee, diaree.

Scanned with OKEN Scanner

2. Derivaţi izochinoleinici

Papaverina

Este un alcaloid izochinoleinic produs de diferite specii ale macului (*Papaver somniferum* şi altele). Relaxează neselectiv musculatura netedă, indiferent de modul în care aceasta este stimulată de SNV, sau alţi factori endogeni sau exogeni. Acţiunea este mai evidentă când tonusul este crescut (spasm). Sub formă de clorhidrat, este solubilă, este bine resorbită din tubul digestiv sau de la locul de injectare, în plasmă este legată (90 %) de proteinele plasmatice, este rapid inactivată de ficat. Timpul de înjumătăţire în plasmă este de 1-2 ore.

Indicaţii:

- În spasme (colici) pilorice, biliare, intestinale, ureterale.
- În spasme vasculare provocate de embolii, angină pectorală, angiospasme cerebrale, toxemie gravidică, contractură uterină.

La dozele tolerate de om, efectele Papaverinei sunt adeseori slabe, insuficiente din punct de vedere terapeutic, motiv pentru care în colici este asociată cu atropinice sau alte antispastice.

Efecte secundare

Nivelele sanguine mai ridicate (de exemplu, după administrare i.v.) au efect chinidinic, cu scăderea vitezei de conducere atrio-ventriculară, intraventriculară şi lungirea perioadei refractare, mecanism prin care pot fi generate aritmii (uneori mortale). Pot apare alterări ale funcţiilor hepatice, după administrare cronică.

Contraindicaţii

- În blocul atrio-ventricular şi insuficienţa cardiacă;
- În deficitele de irigaţie prin leziuni obstructive, un vasodilatator neselectiv ca papaverina, duce la scăderea presiunii sanguine şi la o dirijare a fluxului sanguin prin vasele sănătoase, care se pot dilata, în timp ce prin vasele cu leziuni obstructive, care nu se mai pot dilata, irigaţia se reduce şi mai mult.

Scanned with OKEN Scanner

Mod de administrare. Doze

* **Papaverina**$^{+}$, se prezintă sub formă de soluţie, în fiole cu 40 mg Clorhidrat de papaverină. Se administrează în colici, i.m. sau i.v. lent, preferabil diluată cu soluţie izotonică de glucoză sau NaCl. Se asociază cu atropinice sau alte antispastice. Doza orală este de 50-200 mg, la nevoie, de mai multe ori pe zi.

Derivaţi ai papaverinei

Eupaverina şi **Ethaverina** sunt derivaţi de sinteză, cu acţiune antispastică mai puternică. Ethaverina are şi efect ß-blocant.

3. Metilxantinele

Cele trei metilxantine cu rol în terapie sunt: Teofilina, Teobromina şi Cafeina. Sursele de obţinere sunt reprezentate de arborele de ceai, cacao şi cafea.

Agentul terapeutic cel mai important este Teofilina, folosită în special în tratamentul astmului bronşic. De asemenea, cafeina este cunoscută pentru acţiunea sa psihoanaleptică.

Structura chimică. Farmacocinetică

Teofilina este o 1,3-dimetilxantina; Teobromina este o 3,7-dimetilxantina, iar Cafeina este o 1,3,7-trimetilxantina (fig. 76).

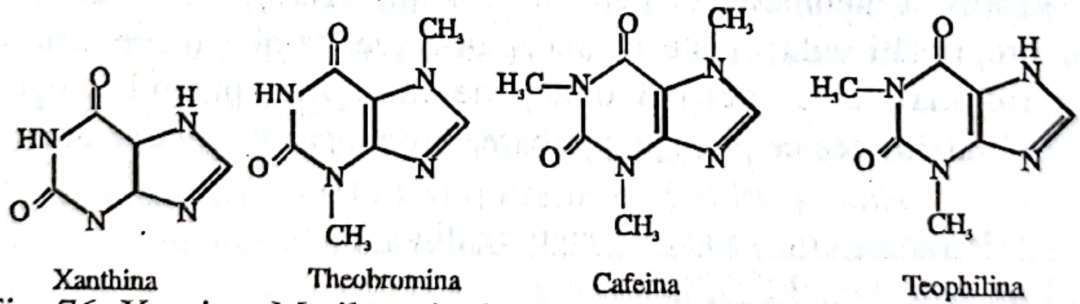


Fig. 76. Xantina. Metilxantinele

Preparatele cu Teofilină sunt utilizate în scopuri terapeutice, sub forma complexului Teofilină-Etilendiamină, cunoscut sub numele de Aminofilină.

Scanned with OKEN Scanner

Un analog sintetic al Teofilinei (Difilina) are şi o acţiune mai scurtă decât Teofilina şi este şi mai puţin puternic decât aceasta din urmă.

Produşii metabolici ai Teofilinei, xantine parţial demetilate (cu excepţia acidului uric), sunt excretaţi pe cale urinară.

Mecanism de acţiune

Au fost sugerate diferite ipoteze legate de mecanismul de acţiune al metilxantinelor, dar nu s-a stabilit cu certitudine care dintre aceste mecanisme este responsabil de efectul bronhodilatator. La concentraţii mari, "in vitro", metilxantinele inhibă fosfodiesteraza. Deoarece fosfodiesteraza hidrolizează nucleotidele ciclice, această inhibare determină o creştere a concentraţiilor AMPc intracelular. Acest efect ar putea explica stimularea cardiacă şi relaxarea musculaturii netede, produse de aceste medicamente, dar nu se ştie cu certitudine dacă "in vivo" se pot atinge concentraţii atât de mari, pentru a putea inhiba fosfodiesteraza. Un alt mecanism propus este acela al inhibării receptorilor pentru adenozină, de la suprafaţa membranelor celulare. Aceşti receptori modulează activitatea adenil-ciclazei, iar adenozina produce contracţia musculaturii netede a căilor aeriene şi creşte eliberarea de histamină din mastocitele prezente la nivelul pulmonilor.

Aceste efecte sunt antagonizate de Teofilină, agent considerat ca un "antagonist universal" al receptorilor pentru adenozină, de la suprafaţa membranelor celulare. S-au descris derivaţi xantinici, cu proprietăţi antagoniste pe receptorii adenozinici (de exemplu, Enprofilina), care prezintă o acţiune mult mai puternică decât Teofilina, în ceea ce priveşte inhibarea bronhoconstricţiei în astm.

Efectele farmacodinamice ale metilxantinelor

1. Efecte la nivelul SNC

În doze mici sau moderate, metilxantinele, în special Cafeina, determină irigare corticală medie, cu creşterea stării de atenţie şi reducerea oboselii. La persoane neobişnuit de sensibile, Cafeina conţinută în cafea (într-o ceaşcă de cafea se găsesc 100 mg cafeină), este suficientă pentru a determina nervozitate şi insomnie. La doze mari, pot apare stimulare medulară şi convulsii. Nervozita-

Scanned with OKEN Scanner

tea şi tremurăturile sunt primele efecte secundare care apar la persoane care urmează o terapie de lungă durată cu Metilxantine.

2. Efecte cardio-vasculare

Metilxantinele prezintă efecte cronotrop şi inotrop pozitive la nivelul cordului. La persoanele neobişnuit de sensibile, consumul unei ceşti de cafea poate provoca aritmii. La majoritatea persoanelor însă, administrarea parenterală a unor doze mari de Metilxantine determină doar tahicardie sinusală şi creşterea forţei de contracţie cardiacă.

Uneori, metilxantinele sunt utilizate în tratamentul edemului pulmonar acut asociat cu insuficienţă cardiacă.

În doze mari, Metilxantinele relaxează musculatura netedă vasculară, cu excepţia celei a vaselor sanguine cerebrale, unde determină contracţie. Consumul obişnuit de cafea şi alte băuturi care conţin metilxantine produc, în general, creşterea rezistenţei vasculare periferice şi creşterea destul de puternică a presiunii arteriale, probabil prin eliberarea de catecholamine.

Metilxantinele scad vâscozitatea sângelui şi pot creşte fluiditatea sângelui în anumite condiţii. Mecanismul acestei acţiuni nu este pe deplin definit, dar efectul este aplicat în tratamentul claudicaţiei intermitente cu Pentoxifilină, un agent dimetilxantinic.

3. Tractul gastro- intestinal

Metilxantinele stimulează secreţia de acid gastric şi enzime digestive. Pe de altă parte, cafeaua decofeinizată are, de asemenea, un puternic efect de stimulare a secreţiei ceea ce ne poate sugera că, de fapt, Cafeina nu este secretagogul primar din cafea.

4. Efecte la nivel renal

Metilxantinele, în special Teofilina, sunt diuretice slabe. Acest mecanism implică atât creşterea filtrării glomerulare, cât şi scăderea reabsorbţiei tubulare de sodiu. Diureza după Metilxantine nu este, totuşi, atât de puternică încât aceste medicamente să fie folosite în acest scop în terapie.

5. Efecte pe musculatura netedă

Acţiunea terapeutică majoră este reprezentată de bronhodilataţie. Metixantinele nu dezvoltă toleranţă, dar efectele asupra SNC pot impune limitarea dozelor. În plus, metilxantinele inhibă eliberarea de histamină antigen-indusă din ţesutul pulmonar; efectul lor

Scanned with OKEN Scanner

asupra transportului muco-ciliar este necunoscut (vezi "Terapia astmului bronşic").

6. Efecte pe muşchiul scheletic

Metilxantinele cresc forţa de contracţie şi realizează revenirea la normal a activităţii diafragmului la pacienţii cu boli pulmonare cronice obstructive. Astfel, Teofilina poate ameliora hipoventilaţia şi dispneea la pacienţii cu obstrucţia ireversibilă a căilor respiratorii.

Indicaţiile, efectele adverse, preparatele, dozele şi modul de administrare ale metilxantinelor sunt prezentate în capitolul "Terapia astmului bronşic" şi "Psihoanaleptice". Menţionăm în capitolul prezent doar Pentoxifilina.

Importanţa reducerii plasticităţii hematiilor pentru patologia circulaţiei şi a schimburilor capilare a fost abia recent recunoscută. La adult, aproximativ 25000-30000 de miliarde de hematii, cu un diametru de 7-8 μ, trebuie forţate să treacă la fiecare ciclu circulator prin aproximativ 500 km de capilare, cu un diametru interior de numai 3-5. Curgerea unui fluid prin capilare depinde de lungimea şi diametrul lor (care nu pot fi influenţate terapeutic), de gradientul de presiune (a cărui creştere este contraindicată), şi de vâscozitate. Vâscozitatea sângelui depinde, în mare măsură, de plasticitatea hematiilor, de hematocrit şi de fibrinogen. Leziunile obstructive arteriale determină hipoxia teritoriului irigat. Hipoxia, la rândul ei creşte cantitatea de acid lactic şi piruvic eliberată de celule şi, consecutiv, acidoza şi presiunea osmotică. Aceşti factori, împreună cu alţii, reduc deformabilitatea hematiilor, ceea ce îngreuează şi mai mult oxigenarea şi schimburile nutritive la nivel capilar, determinând un cerc vicios care agravează consecinţele leziunilor obstructive. În interiorul hematiei, scăderea ATP sau creşterea Ca^{2+} îi reduc plasticitatea.

Pentoxifilina este un derivat sintetic al cafeinei (al xantinelor), care are un efect vasodilatator şi un efect inotrop pozitiv, dar nu creşte frecvenţa cardiacă. Efectul asupra tensiunii arteriale este neînsemnat. Pentoxifilina inhibă fosfodiesterazele ce inactivează AMPc şi GMPc în diferite organe. Creşterea ATP în hematie determină, în paralel, şi creşterea plasticităţii ei. Creşterea plasticităţii este evidentă la bolnavii cu leziuni arteriale obstructive. De aseme-

Scanned with OKEN Scanner

nea, creşte AMPc în trombocite, inhibând astfel tendinţa lor la agregare. Scade nivelul fibrinogenului, reducând tendinţa la aglutinare a hematiilor, aglutinare ce reprezintă un alt factor de blocare a microcirculaţiei. Reduce vâscozitatea sanguină la bolnavii cu hiperlipidemie, policitemie, mielom multiplu.

Ameliorarea oxigenării tisulare după Pentoxifilină a fost confirmată cu ajutorul microelectrozilor pentru măsurarea pO_2 introduşi în teritoriile cu circulaţie deficitară.

Indicaţii:

- obstrucţii arteriale de diverse naturi (arteriosclerotice, diabetice, inflamatoare, boala Raynaud, degerături, ş.a.);
- insuficienţă circulatorie cerebrală;
- leziuni de natură circulatorie ale fundului de ochi, labirintice, acustice;
- ulcere ale piciorului şi alte tulburări trofice.

Efecte adverse:

- gastralgie, greaţă, vărsături;
- palpitaţii (după administrări parenterale). Tratamentul terbuie întrerupt numai în cazuri rare.

Contraindicaţii:

- infarctul miocardic recent,
- hemoragii masive.

Preparate. Mod de administrare. Doze

* **Trental®** se prezintă sub formă de comprimate a câte 100 mg. Produsul este bine resorbit din tubul gastro-intestinal. Doza uzuală este de 1-2 comprimate x 3/zi cu administrare pe cale orală. În tulburări ale tractului gastro-intestinal care afectează absorbţia, se administrează în perfuzie, 100-400 mg dizolvate în 250-500 ml soluţie izotonică NaCl, glucoză, fructoză sau înlocuitori de plasmă, se perfuzează în 90-180 minute.

Scanned with OKEN Scanner

B. Substanţe care relaxează musculatura netedă vasculară

Substanţe vasodilatatoare nespecifice selective

Aceste substanţe determină relaxarea musculaturii netede arteriolare şi, prin aceasta, scăderea rezistenţei vasculare sistemice. Hidralazina, Minoxidilul şi Benzthiazidele sunt folosite în tratamentul de fond al HTA, iar Diazoxidul în tratamentul crizelor acute de HTA.

1.1. Hidralazina este un derivat hidrazinic (fig. 77):

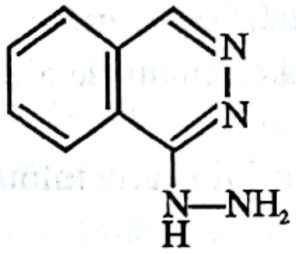


Fig. 77. Hidralazina

Dilată arteriolele, dar nu şi venele. Este folosită în terapia de fond, de lungă durată a HTA. Este folosită frecvent în terapia combinată cu thiazidele şi un blocant ß-adrenergic.

Farmacodinamie

Acţiunea principală este relaxarea muşchiului neted vascular, ceea ce determină scăderea rezistenţei periferice vasculare, acţiunea fiind mai puternică în teritoriul arteriolar decât în cel venos. Rar apare hipotensiune ortostatică deoarece teritoriul venos este mai puţin afectat. Presiunea distolică scade deseori mai mult decât cea sistolică.

Vasodilatatorii selectivi cresc frecvenţa şi debitul cardiac, acestea fiind riposte ale sistemului circulator la scăderea tensiunii arteriale. În plus, Hidralazina pare să aibă şi un efect stimulator propriu asupra cordului. Vasodilataţia şi creştera irigării se produc cu precădere în teritoriile splanhnic, cerebral şi renal. Filtrarea glomerulară, funcţiile tubilor renali şi debitul urinar suferă modificări puţin importante, dar de obicei creşte nivelul plasmatic al reninei şi se poate produce retenţie de sodiu.

Scanned with OKEN Scanner

În insuficienţele cardiace, unde teritoriul arterial poate riposta la hipoxie cu o contractură, hidralazinele reduc rezistenţa periferică, uşurând astfel efortul cordului insuficient.

Farmacocinetică

Sunt bine resorbite din tubul digestiv. Se concentrează în peretele muscular arterial. Cu toate că nivelele sanguine scad relativ repede, efectul se menţine mai multe ore. Cercetări făcute cu Hidralazină, arată că, la aceeaşi doză zilnică, efectele nu se deosebesc dacă este dată în 2, 3 sau 4 prize. În cursul metabolizării, sunt hidroxilate, conjugate cu acidul glucuronic şi acidul acetic.

Indicaţii:

- hipertensiunea arterială;
- insuficienţa cardiacă.

Efectele adverse

La iniţierea terapiei cu Hidralazină, apar efecte adverse cum ar fi: inapetenţă, greţuri, cefalee, palpitaţii, transpiraţii. Aceste efecte dispar după o perioadă de administrare a medicamentului. Alte efecte adverse pot fi reprezentate de: edeme localizate, congestie a mucoasei nazale, lăcrimare, conjunctivite, tremurături, parestezii, crampe musculare, spasme intestinale, diaree.

Efecte mai rar întâlnite, dar cu un risc crescut pentru pacienţi, impunând întreruperea tratamentului, sunt: reacţii alergice (erupţii cutanate, febră etc.), ulcere şi hemoragii gastro-intestinale, polinevrite, stări depresive, convulsii, fenomene de inhibiţie a măduvei hematopoetice. Uneori, după o terapie de lungă durată în doze de 400 mg/zi, pot apare reacţii de sensibilizare de tip II, complement dependente, cu participarea Ig G şi a Ig M, manifestate clinic prin lupus eritematos sistemic. Aceste manifestări impun întreruperea tratamentului. În formele grave, se administrează corticosteroizi. Alte reacţii adverse după terapia cronică, sunt: polinevritele, care trebuie tratate cu Piridoxină.

Stimularea cordului după administrarea Hidralazinei, poate produce crize anginoase la coronarieni.

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicaţii: insuficienţă renală avansată. Se administrează cu prudenţă în leziunile coronariene.

Preparate. Doze. Mod de administrare.

* **Hydralazine** (Hydralazine®, Apresoline®) se prezintă sub formă de tablete de 10; 25; 50; 100 mg, pentru administrare orală şi sub formă de soluţie injectabilă conţinând 20 mg/ml, pentru administrarea i.v. şi i.m.

Dozele utilizate: 10-20 mg de două ori/zi, la iniţierea terapiei, crescând progresiv până la 100-200 mg/zi. Preparatul românesc, Hipopresol(+) se prezintă sub formă de drajeuri cu 25 mg de 1,4-dihidrazinoftalazină. Dozele se cresc progresiv începând cu 1 dg de 2 ori/zi până la 1 dg de 3-4 ori/zi.

Asocieri: **Hipazin**(+), sub formă de comprimate cu 0,1 mg Reserpină şi 10 mg 1,4-Dihidrazinoftalazină.

1.2. Minoxidilul este un vasodilatator foarte puternic, după administrarea pe cale orală (fig. 78)..

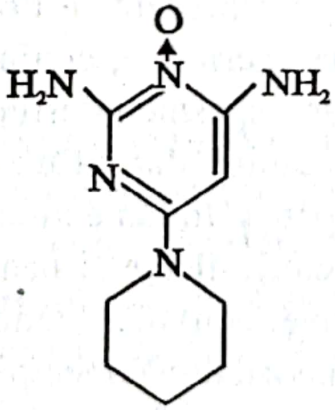


Fig. 78. Minoxidil

Mecanismul de acţiune constă în deschiderea canalelor ionice de K(+) din membrana celulelor musculare netede. Acţiunea este realizată de un metabolit activ al Minoxidilului, şi anume, Minoxidil-sulfatul. Această acţiune are drept consecinţă "stabilizarea" membranară, cu producerea scăderii contracţiei.

Minoxidilul dilată selectiv arteriolele.

Scanned with OKEN Scanner

Datorită puternicului său efect anti-HTA, Minoxidilul poate înlocui Hidralazina, când doze crescute ale acesteia nu sunt eficiente (la pacienţi cu insuficienţă renală şi HTA severă, care nu răspund la Hidralazină).

Riposta simpatică şi creşterea reninei plasmatice sunt similare cu cea provocată de Hidralazină şi sunt anulate prin administrarea de beta-blocante, care potenţează şi aici efectul hipotensiv al vasodilatatorului.

Dezavantajele administrării Minoxidrilului sunt: retenţie puternică de sodiu, în special la bolnavii cu leziuni renale şi apariţia unei hipertrichoze (fără modificări ale nivelelor hormonilor sexuali) la toţi bolnavii trataţi mai mult de 6 luni.

Preparate. Mod de administrare. Doze

* **Minoxidil** (Loniten®) se prezintă sub formă de tablete de 2; 5; 10 mg, pentru administrare orală.

Iniţierea terapiei se face cu 5-10 mg/zi, în 2 doze, crescând doza zilnică până la 40 mg/zi. În formele severe de HTA se folosesc doze mai mari, până la 8o mg/zi.

1.3. Diazoxidul este un puternic vasodilatator selectiv arteriolar, utilizat în urgenţele hipertensive (fig. 79).

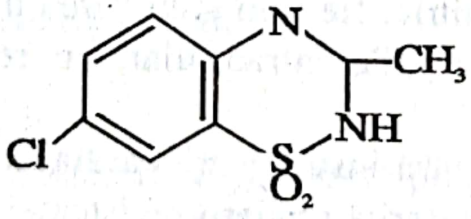


Fig. 79. Diazoxid

Mecanismul de acţiune constă în deschiderea canalelor de K^+ ale membranelor celulelor musculaturii netede şi "stabilizare" membranară. Timpul de înjumătăţire este de aproximativ 24 ore. Produce retenţie de apă şi sare.

În administrare cronică, produce hipertrichoză. Inhibă şi alţi muşchi netezi (de exemplu muşchiul uterin) şi antagonizează puternic efectele bariului. Nu este adecvat pentru tratamentul cronic

al HTA, dar este unul din cele mai bune medicamente pentru terapia crizelor hipertensive acute.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Diazoxidul** (Hyperstat IV®) se prezintă sub formă de soluţie injectabilă conţinând 15 mg/ml, în fiole cu 300 mg/20 ml. Efectul antihipertensiv apare în 5 minute de la administrarea i.v. a medicamentului şi durează 4-12 ore. Determină hipotensiune marcată, de aceea, prima doză este de 75-100 mg. La următoarele crize de HTA, se poate ajunge până la doza de 300 mg, injectate rapid, pe cale i.v.

La pacienţii cu insuficienţă renala cronică se scad dozele de Diazoxid.

2. Substanţe vasodilatatoare nespecifice neselective

Nitroprusiatul de sodiu este un puternic vasodilatator cu administrare parenterală, utilizat în urgenţele hipertensive şi în insuficienţa cardiacă severă.

Medicamentul dilată atât arteriolele, cât şi venele, determinând scăderea rezistenţei vasculare periferice şi a întoarcerii venoase. Acţiunea este rezultatul activării guanil-ciclazei, fie după eliberarea de oxid nitric, fie prin stimularea directă a enzimei. Rezultă o creştere a GMPc intracelular, cu relaxarea musculaturii netede vasculare.

La pacienţii fără insuficienţă cardiacă, medicamentul scade presiunea arterială datorită scăderii rezistenţei vasculare, în timp ce forţa de contracţie a cordului nu este modificată, sau scade puţin, iar la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi forţă de contracţie diminuată, medicamentul determină şi creşterea forţei de contracţie prin scăderea postsarcinii.

Este un puternic dilatator al întregului arbore vascular (dilatator neselectiv) eficace în orice hipertensiune, de orice natură. Acţiunea are unele asemănări cu cea a nitriţilor. Efectul nitroprusiatului este de durată foarte scurtă, fiind repede metabolizat în tiocianat. Este administrat în perfuzie numai la bolnavi internaţi şi atent supravegheaţi, preferabil monitorizaţi.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii:

- urgenţe ale bolii hipertensive;
- hipotensiune dirijată în chirurgie;
- unele insuficienţe cardiace refractare la tratamentul clasic;
- unele infarcte de miocard.

Efectele secundare se datoresc hipotensiunii excesive, în cazul că bolnavul perfuzat nu este bine supravegheat.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Nitroprusiatul de sodiu** (Nipride®) se prezintă sub formă de pulbere, 50 mg/flacon. Se dizolvă conţinutul în 2-3 ml soluţie izotonică de glucoză şi se trece într-un flacon de 500 ml cu soluţie izotonică de glucoză pentru perfuzii. Dozele folosite iniţial sunt de 0,5 g/kg.c/minut.

3. Alte vasodilatatoare

3.1. Alcoolul etilic

Este un vasodilatator, în special, al vaselor pielii, fie administrat sistemic, fie local sub formă de comprese alcoolizate. Din cauza celorlalte efecte farmacodinamice, utilizarea sistemică ca vasodilatator este contraindicat.

3.2. Acidul nicotinic

Acţionează preferenţial pe vasele pielii, acţiunea dilatatoare este de scurtă durată şi cu realizare terapeutică redusă. Fiind hiperglicemiant, este contraindicat în diabetul zaharat.

Scanned with OKEN Scanner

AUTACOIZII

Coordonarea activităţii celulare în vederea unei acţiuni subordonate unui anumit scop adaptativ se realizează, în imensa majoritate a cazurilor, prin intermediul unor semnale chimice. Aceste semnale sunt reprezentate de substanţe care, produse de anumite celule, mai mult sau mai puţin specializate, ajung în mediul extern celular de unde îsi exercită acţiunea asupra altor grupări celulare. Din această categorie de substanţe fac parte:

1. **Hormonii clasici** (hipofizari, tiroidieni etc.) produsi de organe endocrine, specializate şi care, intrând în circulaţia generală, pot acţiona la distanţe mari de locul de sinteză;

2. **Neuromediatorii** (acetilcholina, noradrenalina, dopamina etc.) care se eliberează la nivelul sinapselor, asigurând local transmiterea influxului nervos;

3. **Hormonii locali (autacoizii)** (histamina, plasmakininele, factorii de creştere etc.) care, eliberaţi în numeroase ţesuturi, acţionează predominant local, asigurând homeostazia sau reacţia ţesutului şi organului respectiv.

Această nomenclatură a substanţelor biologic active cu rol reglator extracelular, a început, în ultimii ani, să-si piardă tot mai mult semnificaţia. Unele substanţe, considerate exclusiv hormoni locali, s-au dovedit a fi şi neuromediatori importanţi (serotonina, histamina).

S-a demonstrat că hormonii clasici au şi roluri specializate de neurotransmiţători sinaptici (de exemplu, insulina). În numeroase sinapse se eliberează simultan două sau mai multe substanţe active, dintre care unele, pe lângă rolul local, exercită şi roluri generale. S-a descris un adevărat sistem endocrin difuz (APUD), format din

Scanned with OKEN Scanner

celulele de origine neurală, dispersate practic în tot organismul, capabile să secrete un mare număr de substanţe cu rol în activitatea a numeroase ţesuturi şi organe (tub digestiv, SNC, SN periferic etc.). Datorită acestui fapt, pe măsura ce delimitările se şterg, există astăzi tendinţa de a reuni aceste substanţe biologic active în noţiunea comună de factori hormonali sau de hormoni, în sensul general al cuvântului. Ansamblul acestor factori constituie sistemul mesagerilor primari (mesageri I).

Hormonii locali (numiţi şi autacoizi) fac, deci, parte din sistemul mesagerilor primari. Ei sunt reprezentaţi de:

I. Amine biologic active:

1. Histamina
2. Serotonina (5-hidroxitriptamina)

II. Polipeptide endogene:

1. Angiotensina (sistemul renină-angiotensină);
2. Kininele (sistemul kallikreină-kinină);
3. Peptida atrială natriuretică (ANP);
4. Peptida intestinală vasoactivă (VIP);
5. Substanţa P;
6. Neurotensina;
7. Endotelina;
8. CGRP;
9. Neuropeptidul Y.

III. Lipide biologic active şi peptidolipide (eicosanoizi)

1.a. Prostaglandine şi prostacicline (10 grupe notate de la A-J);
b. Tromboxanii: TxA (seria: 1, 2, 3);
TxB (seria: 1, 2, 3);
2.a. Leucotriene (5 grupe: LTA, LTB, LTC, LTD, LTE; 3 serii: 3,4,5.)
b. Lipoxine;
c. Hepoxiline.
3. Epoxizii.

Scanned with OKEN Scanner

I. Amine biologic active

1. Histamina şi antihistaminicele

1.1. Histamina

Histamina pare să joace un rol fundamental în funcţionarea celulei, ea fiind prezentă în organisme monocelulare, plante, animale şi om. Repartiţia în organe variază cu specia: la om se găseşte mai mult în plămâni, piele, ficat, tub digestiv. În sânge se află în special în trombocite şi granulocitele bazofile, în ţesuturi, în mastocite, celule aşezate cu precădere perivascular. În afara mastocitelor , cantităţi importante se găsesc în epiderm, SNC (mai ales în hipotalamus) şi mucoasa gastrică.

În organism este obţinută prin decarboxilarea histidinei sub acţiunea histidin-decarboxilazei. În mastocite se află sub formă legată, inactivă, formând un complex cu heparina. Poate fi eliberată de factorii fizici sau chimici. În ţesuturi este inactivată de o diaminooxidază, în intestin este acetilată.

Farmacodinamie.

Histamina acţionează prin intermediul a trei tipuri de receptori: H_1, H_2 şi H_3.

a. La nivelul cordului: s-au evidenţiat receptori H_2 care mediază creşterea cronotropismului şi inotropismului.

Controversele asupra efectului cronotrop pozitiv direct sau indirect al histaminei la om sunt legate de tipul de administrare şi de doza de histamină. În ţesutul conductor al miocardului, există receptori H_1 care mediază efectul dromotrop negativ, putând determina bloc A-V de gradul III. Histamina exercită un efect aritmogen la persoane cu fibrilaţie atrială redresată prin intervenţie chirurgicală cardiacă. În această situaţie, histamina induce o creştere a cronotropismului şi automatismului, un răspuns repetitiv la un singur stimul şi după potenţial întârziat. Aceste efecte sunt selectiv mediate prin receptori H^2, şi cu activarea unui curent lent de calciu.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste date constituie o bază experimentală pentru studiul rolului posibil al histaminei în geneza aritmiilor, observate atunci când histamina este eliberată din depozitele sale cardiace şi sistemice.

La om nu s-au observat aritmii prin administrarea exogenă a histaminei sau în timpul administrării intracoronariene. Întotdeauna, însă, valori mici ale histaminei eliberate, în interiorul ţesutului miocardic, pot produce aritmii ventriculare severe. Se discută despre posibila potentare a efectului aritmogen al histaminei prin medicamente, cum ar fi glicozizii digitalici.

b. La nivelul vaselor: Histamina determină vasodilataţia vaselor mici pre- şi post-capilare şi retracţia celulelor endoteliale, în special în venulele postcapilare, ceea ce lasă sângele în contact direct cu membrana bazală. Aceasta este cu uşurinţă traversată de proteinele sanguine şi chiar de trombocite. Consecinţa este prăbuşirea tensiunii arteriale, edemul şi hemoconcentraţia.

Vasodilataţia este realizată de stimularea receptorilor H_1 şi H_2. Stimularea receptorilor H_1 este asociată cu dilataţia şi scăderea rezistenţei vaselor coronare la pacienţii cu coronare normale, în timp ce, la o proporţie substanţială de pacienţi cu angină vasospastică, cu stenoză coronariană, vasoconstricţie a arterelor coronare, histamina poate produce o supervasodilataţie periferică si, astfel, o scădere a fluxului sanguin în coronare şi o posibilă ischemie miocardică.

Caracterizarea efectelor cardiovasculare ale histaminei şi a rolului specific al receptorilor H_1 şi H_2, poate constitui baza pentru o terapie raţională a anafilaxiei şi a reacţiei pseudoalergice.

Unii autori au sugerat că o asociere a antagoniştilor anti-H_1 şi anti-H_2 ar diminua modificările cardiovasculare găsite în aceste situaţii.

c. La nivelul musculaturii netede a tractului gastro-intestinal acţiunea histaminei este mediată prin receptori H_1. Histamina determină contracţia musculaturii netede intestinale. Contracţia histamin-indusă a ileonului de cobai este un standard de cercetare pentru histamină. Intestinul de om nu este tot atât de sensibil la

Scanned with OKEN Scanner

histamină, ca şi cel al cobaiului, dar, doze mari de histamină pot determina diaree, parţial ca un rezultat al acestui efect.

d. La nivelul musculaturii netede bronsiolare histamina acţionează prin intermediul receptorilor H_1. Atât la cobai, cât şi la om, histamina determină bronhoconstricţie imediată prin receptorii H_1. La cobai, acest efect determină moartea, în timp ce la omul normal, bronhoconstricţia după doze obişnuite de histamină nu este puternică. Totusi, pacienţii cu astm bronsic sunt foarte sensibili la histamină. Bronhoconstricţia indusă la aceşti pacienţi reprezintă, probabil, un răspuns neural hiperactiv, tot astfel după cum aceşti pacienţi răspund, de asemenea, în mod excesiv, la mai multe categorii de stimuli. Răspunsul la histamină poate fi blocat cu medicamente blocante vegetative, cum ar fi agenţii blocanţi ganglionari.

Studiile pe om sunt în aceste cazuri neconcludente. Blocarea farmacologică a căilor vagale eferente, cu aerosoli de Hexametoniu (un medicament care inhibă transmisia prin ganglionii parasimpatici) sau cu Sulfat de atropină (un antagonist muscarinic postganglionar), determină o reducere, dar nu o abolire a răspunsului bronhospastic, atât la stimuli antigenici, cât şi la stimuli neantigenici (efort fizic, inhalare de aer cald, bioxid de sulf). Răspunsul la histamină poate fi blocat şi prin utilizarea de antagonişti ai receptorilor H_1. Testele provocatoare, cu doze crescute de histamină administrată prin inhalaţii, prezintă o valoare mare diagnostică în hiperreactivitatea bronşică, la pacienţi cu astm bronsic sau maladie fibrochistică. Aceşti indivizi sunt de 100-1000 ori mai sensibili la histamină decât subiecţii normali.

e. Alte organe cu musculatură netedă

La om, histamina are efecte în general nesemnificative asupra musculaturii netede oculare şi a tractului genitourinar. Totusi, femeile însărcinate "sensibile" pot avorta în urma unor reacţii anafilactice, ca urmare a contracţiilor histamin-induse. La unele specii animale, uterul este suficient de sensibil la histamină, pentru a fi folosit ca "organ" de cercetare a histaminei. Acţiunea la nivelul musculaturii uterine se produce prin receptorii H_1.

Scanned with OKEN Scanner

f. Terminaţiile nervoase

Histamina este un puternic stimulant al terminaţiilor nervoase senzitive, în special al acelora care mediază durerea şi pruritul. Aceste efecte mediate prin receptorii H_1, constituie o componentă importantă a răspunsurilor urticariene şi a reacţiilor la înţepătura de insecte, precum şi la urzicare. Unii autori sugerează că o concentraţie crescută locală a histaminei, poate, de asemenea, depolariza terminaţiile nervoase eferente (axonale).

g. Ţesutul secretor

De multă vreme, histamina este recunoscută ca un puternic stimulant al secreţiei gastrice acide si, într-o măsură mai mică, al pepsinei gastrice şi al producţiei de factor intrinsec. Acest efect este realizat prin activarea receptorilor H_2 ai celulelor parietale şi este asociat cu creşterea activităţii adenilciclazei, concentrarea AMP-ului ciclic şi concentrarea intracelulară a Ca^{2+}. Alţi stimulanţi ai secreţiei acide gastrice, cum ar fi acetilcholina şi gastrina, nu cresc AMP-ul ciclic, chiar în timpul efectului lor maxim asupra producţiei acide şi această producţie poate fi scăzută, dar nu abolită, prin utilizarea antagoniştilor receptorilor H_2.

Histamina are efecte nesemnificative asupra activităţii altor ţesuturi glandulare, la concentraţii obişnuite. Concentraţiile foarte mari pot determina descărcări ale medulosuprarenalei.

h. "Triplul răspuns" a fost descris pentru prima dată în urmă cu peste 60 de ani. Injectarea intradermică a histaminei determină răspuns din partea a 3 tipuri de celule:

- musculatura netedă microcirculatorie;
- endoteliul capilar sau venular;
- terminaţiile nervoase senzitive.

Acest răspuns constă în: edem, roşeaţă, vasodilataţie bruscă prin reflex de axon.

1.2. Alţi agonişti histaminici

Histamina este o 2-4-imidazoil-etil-amină:

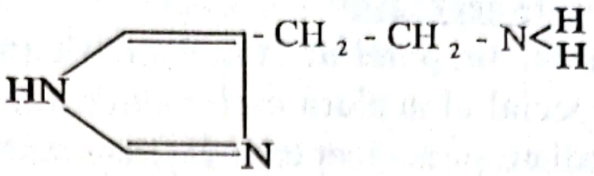


Fig. 80. Histamina

Substituţii mici pe lanţul imidazolic al histaminei modifică în mod semnificativ selectivitatea compusilor chimici pentru H_1 şi pentru H_2. De exemplu, 2-metil-histamina este relativ mai selectivă pentru receptorii H_1, în timp ce 4-metil-histamina este un agonist H_2 relativ specific.

Betazolul este un medicament utilizat în testarea capacităţii secretorii acide gastrice.

Impromidinul este un compus chimic cu utilizare experimentală, care este agonist la nivelul receptorilor H_2 şi la nivelul receptorilor H_3.

Mecanism de acţiune

Histamina îsi exercită acţiunile sale biologice prin cuplarea cu receptorii celulari specifici, localizaţi în sau pe suprafaţa membranei celulare. Au fost caracterizate 3 tipuri de receptori: H_1, H_2 şi H_3.

Activarea receptorilor H_1, care sunt prezenţi în celulele endoteliale şi celulele musculare netede, în mod obisnuit, determină o creştere a hidrolizei fosfoinozitolului şi o creştere a Ca^{2+} intracelular.

Activarea receptorilor H_2, prezenţi în mucoasa gastrică, celulele musculare cardiace şi unele celule ale sistemului imunitar, conduce la creşterea AMP-ului ciclic intracelular.

Activarea receptorilor H_3, care au fost găsiţi în diferite arii ale SNC, este asociată cu scăderea eliberării histaminei din neuronii histaminergici, acţiune probabil mediată, printr-o scădere a influxului de calciu.

Structurile receptorilor pentru histamină nu au fost determinate (B.Katzung, 1992).

Eliberarea histaminei

Histamina depozitată în ţesuturi poate fi eliberată:

a. sub acţiunea unor factori fizici (traumatisme, arsuri etc.);

b. sub acţiunea unor factori chimici. Aceştia eliberează histamina din mastocite şi bazofile. Substanţele capabile de a pune în libertate histamina legată se numesc eliberatori de histamină. Medicamente, ca: Morfina, Pethidina, Chinina, Hidralazina, Streptomicina s.a., autacoizi, ca: bradikinina, kallidina; veninul de serpi şi înţepăturile de insecte, au şi acţiune de eliberatori histaminici. Eliberarea provocată de d-Tubocurarină poate provoca la unii bolnavi spasm bronsic, edem al glotei, scăderea tensiunii arteriale. Cantitativ, răspunsul la acţiunea eliberatorilor de histamină diferă mult, de la individ la individ.

c. reacţii alergice de tip imediat provoacă eliberarea histaminei, prin interacţiunea antigenului cu anticorpi IgE ce se găsesc fixaţi pe mastocite şi bazofile.

Farmacologia clinică a histaminei

1. Testarea secreţiei acide gastrice.

Histamina a fost utilizată ca un agent de diagnostic în testarea capacităţii secretorii acide gastrice. Totusi, Pentagastrinul este curent utilizat în acest scop, cu o incidenţă net scazută a efectelor adverse.

2. Diagnosticul feocromocitomului.

Histamina poate determina eliberarea catecholaminelor din celulele medulosuprarenalei. Acest efect nu este puternic la persoanele normale, dar determină o eliberare masivă de catecholamine la pacienţii cu feocromocitom. Răspunsul este determinat parţial de eliberarea directă a catecholaminelor si, parţial, printr-o exagerare, o scăpare de sub control a răspunsului homeostatic la hipotensiunea histamin-indusă. Acest test este în prezent mai puţin folosit, datorită testelor chimice, care permit determinarea catecholaminelor şi a metaboliţilor lor, la pacienţi suspectaţi de această tumoră.

3. Testarea funcţiei pulmonare.

În laboratoarele de pneumologie, aerosolii cu histamină sunt utilizaţi în unele cazuri ca teste de provocare a hiperreactivităţii bronşice.

Scanned with OKEN Scanner

Efecte adverse:

Efectele adverse care apar după administrarea histaminei, asemănătoare cu acelea care apar după eliberarea de histamină, sunt dependente de doză. Se pot nota: roşeaţă, hipotensiune arterială, tahicardie, cefalee, astenie, bronhoconstricţie, tulburări gastro-intestinale.

Contraindicaţii:

- astm;
- boala ulceroasă activă;
- sângerări gastro-intestinale.

1.3. Antagonişti ai histaminei

A. Antagonişti fiziologici

Epinefrina are acţiune opusă histaminei la nivelul muşchiului neted, dar acţionează pe receptori diferiţi. Acest lucru este foarte important din punct de vedere clinic, deoarece injectarea de epinefrină poate fi salvatoare în anafilaxia sistemică şi în alte condiţii în care se eliberează masiv histamina şi alţi mediatori ai anafilaxiei.

B. Inhibitorii eliberării reduc degranularea mastocitelor, care apare ca efect în urma interacţiunii Ag-IgE. Cu acest efect este utilizat în terapie Cromolinul (terapia astmului bronsic). Se pare că $ß_2$-stimulantele au şi capacitatea de a scădea eliberarea de histamină.

C. Antagonişti ai receptorilor histaminei

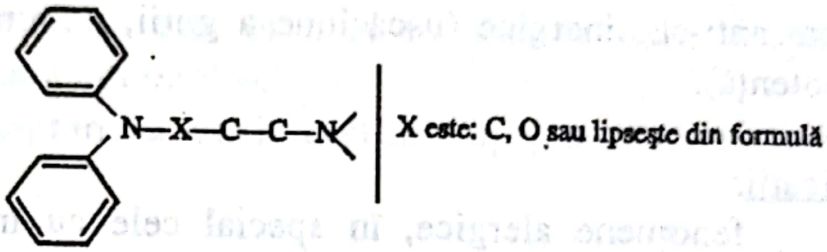
De peste 40 de ani, există compusi care pot antagoniza competitiv multe din acţiunile histaminei pe musculatura netedă. Abia în 1972, a fost descrisă Burimamida, cu acţiune pe receptorii H_2, antagonist al activităţii de stimulare a secreţiei gastrice acide a histaminei. Dezvoltarea antagoniştilor receptorilor H_2, a condus către o terapie mai eficientă a ulcerului peptic. Nu există în prezent anta-

Scanned with OKEN Scanner

gonişti selectivi ai receptorilor H_3, disponibili pentru utilizarea clinică.

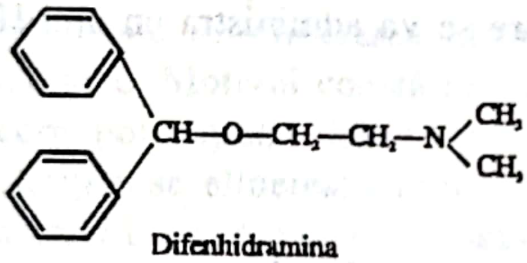
C.1. Antagonişti ai receptorilor H_1.

Sunt amine stabile, solubile în lipide, în structura cărora se regăseşte un lanţ foarte asemănător cu lanţul lateral al histaminei. Au următoarea structură chimică:



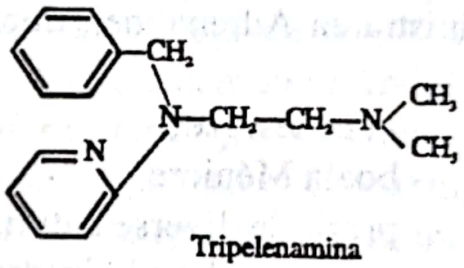
Structura generală

Derivaţi etanolaminici:



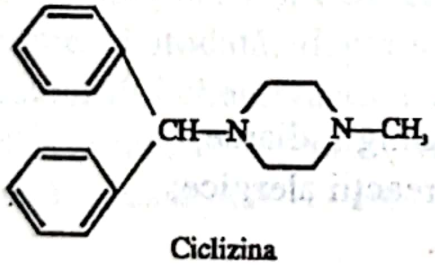
Difenhidramina

Derivaţi etilendiaminici:



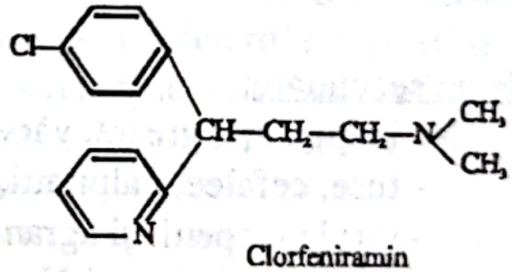
Tripelenamina

Derivaţi piperazinici:



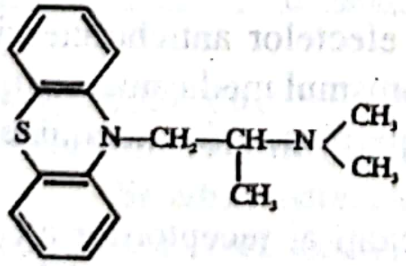
Ciclizina

Derivaţi alchilaminici:



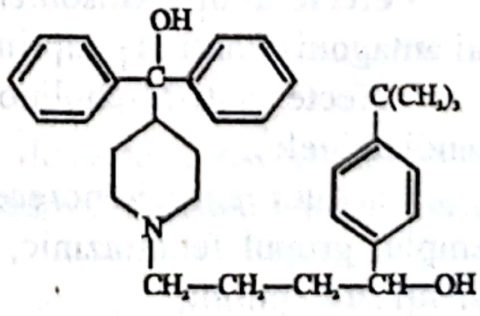
Clorfeniramin

Derivaţi fenotiazinici:



Prometazină

Derivaţi piperidinici:



Terfenadin

Fig. 81. Antagonişti ai receptorilor H_1

Farmacodinamie

În afara blocării receptorului H_1, la doze terapeutice, multe din ele inhibă SNC, producând somnolenţă. La doze toxice, provoacă fenomene de excitaţie, observate la unii bolnavi sensibili chiar la doze terapeutice. La epileptici pot provoca crize şi la doze mici.

Unele anti-H_1 sunt utile în tratarea cenestozelor (boli de mişcare ca: răul de mare, de avion etc.). Au efect anestezic local, efecte anti-cholinergice (uscăciune a gurii, tulburări de micţiune, impotenţă).

Indicaţii:

- fenomene alergice, în special cele cu manifestări acute exudative;
- în angioedeme şi în şocul anafilactic prima urgenţă este administrarea Adrenalinei, după care se va administra un anti-H_1, i.v.;
- în cenestoze;
- boala Ménière;
- prurit de diverse naturi;
- preventiv la administrarea substanţelor de contrast, pentru roentgen diagnostic.

Efecte secundare:

- inapetenţă, greaţă, vărsături, gastralgii, diaree;
- tuse, cefalee, palpitatii, astenie, reacţii alergice;
- rar: leucopenii şi agranulocitoză.
- experimental, anti-H_1 cu ciclul piperazinic sunt teratogene şi sunt contraindicate în sarcină;
- efecte antiparkinsoniene datorită efectelor anticholinergice (unii antagonişti anti-H_1 suprimă parkinsonismul medicamentos);
- efecte anti-M-cholinoreceptori periferici (etanolaminele, etilendiaminele);
- acţiuni anti-adrenoreceptori (blocanţi ai receptorilor a); de exemplu, grupul fenotiazinic, determină hipotensiune arterială, la pacienţi susceptibili;
- acţiune antiserotoninică (Cyproheptadina).

Scanned with OKEN Scanner

Alegerea preparatului

Există o mare variaţie individuală în manifestarea efectelor secundare ale anti-H_1. În general, cele din grupul alchilaminelor au puternic efect anti-H_1 şi produc somnolenţă redusă, în timp ce etanolaminele produc somnolenţă la un procent mare de cazuri.

Prometazina este puternic sedativă, este eficace în cenestoze.

Phenindamina are, în mod normal, la doze terapeutice, acţiune stimulantă asupra SNC.

Cyproheptadina este în acelasi timp şi un puternic antiserotoninic.

Limite ale terapiei cu anti-H_1.

Anti-H_1 sunt mai eficiente în antagonizarea simptomelor provocate de eliberarea histaminei, decât faţă de alte fenomene alergice. Motivul constă în faptul că unele complexe antigen-anticorp pot acţiona direct pe diversi receptori şi că în fenomenele alergice se eliberează multe alte substanţe active. De exemplu, în astmul bronsic anti-H_1 au un efect slab. Degranularea mastocitului eliberează, pe lângă histamină şi SRS-A ("slow reacting substance of anaphylaxis"), care este şi ea bronhoconstrictoare şi vasodilatatoare. Totodată, degranularea mastocitară determină şi eliberarea factorului chemotactic eosinofil al anafilaxiei (ECF-A), a factorului chemotactic neutrofil (NCF), eliberare de prostaglandine, substanţe faţă de care anti-H1 sunt ineficiente.

Medicamente antihistaminice anti-H1 utilizate în clinică:

1. Etanolamine:

* **Carbinoxamine** (Clistin®)

Se administrează sub formă de tablete, în doză de 4-8 mg (la adult). Ca efect secundar apare sedare moderată. Uneori, nu determină efect sedativ.

* **Dimenhydrinate** (Dramamin®)

Se administrează, la adult, în doză de 50 mg. Este un antivertiginos şi antiemetic, fiind indicat în vertijele şi greaţa produse de cenestoze. Ca efect secundar apare sedare crescută.

* **Difenhidramina** (Benadryl®)

Se administrează, la adult, în doză de 25-50 mg, sub forma de capsule, tablete, elixir, sirop sau în injecţii. Este indicat în cenestoze. Ca efect advers apare sedare marcată.

* **Doxylamina** (Decapryn®)

Se administrează, la adult, în doză de 1,25-25 mg. Ca efect advers apare sedare marcată. Face parte dintre "agenţii adjuvanţi în inducerea somnului."

2. Etilendiamine:

* **Antazolin**

Se administrează, la adult, în doză de 1-2 picături. Este component al soluţiilor oftalmice.

* **Prylamina** (Neo-Antergan®)

Se administrează, la adult, sub formă de tablete, în doză de 25-50 mg. Determină sedare moderată. Este "agent adjuvant în inducerea somnului".

* **Tripelennamina** (PBZ)

Se administrează sub formă de tablete sau sirop, la adult doza fiind de 25-50 mg. Determină sedare moderată.

3. Derivaţi piperazinici:

* **Ciclizin** (Marezine®)

Se administrează sub formă de tablete sau în injecţii, în doză de 25-50 mg. Este indicat în cenestoze. Determină sedare moderată.

* **Meclizin** (Bonine®)

Se administrează sub formă de tablete, la adult doza fiind de 25-50 mg. Este indicat în cenestoze. Determină sedare nesemnificativă.

4. Alchilamine:

* **Bromfeniramin** (Dimetane®)

Se administrează sub formă de tablete, elixir sau injecţii. Doza la adult este de 4-8 mg. Determină sedare nesemnificativă.

Scanned with OKEN Scanner

* **Clorfeniramin** (Chlor-Trimeton®)

Se administrează sub formă de tablete, capsule, sirop sau în injecţii. Doza la adult este de 4-8 mg.
Determină sedare nesemnificativă.

* **Dexclorfeniramin** (Polaramine®)

Se administrează sub formă de tablete sau sirop. Doza la adult este 4-8 mg. Determină sedare nesemnificativă. Este izomerul activ al Clorfeniraminului.

5. Derivati fenotiazinici:

* **Prometazina** (Fenergan®)

Doza la adult: 10-25 mg. Se administrează sub formă de tablete, sirop, injecţii sau supozitoare. Ca efecte secundare apare sedare intensă. Este antiemetic, determină activare muscarinică.

6. Piperidine:

* **Astemizol** (Hismanal®)

Doza administrată la adult este de 10 mg. Se administrează sub formă de tablete. Este un agent nou în terapie. Determină cea mai mică sedare.

* **Terfenadine** (Seldane®)

Doza administrată la adult este de 60 mg. Se administrează sub formă de tablete. Este un agent nou în terapie. Determină sedare scazută.

7. Alte anti-H_1:

* **Cyproheptadina** (Periactin®)

Doza administrată la adult este de 4 mg. Se administrează sub formă de sirop, tablete. Determină sedare moderată. Are şi activitate antiserotoninică.

* **Loratadine** (Claritin®)

Doza administrată la adult este de 10 mg. Este un nou agent terapeutic. Are acţiune de durată mai mare. Determină sedare de mică intensitate.

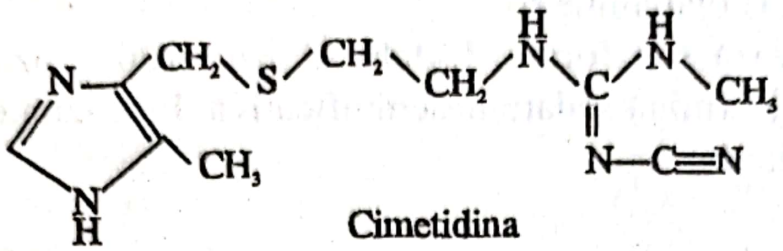
* **Phenindamine** (Thephorin®)

Doza administrată la adult este de 25 mg. Poate determina stimulare H_1.

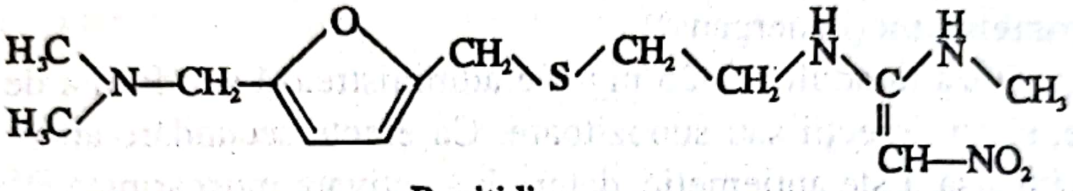
Scanned with OKEN Scanner

C.2. Antihistaminice anti-H_2

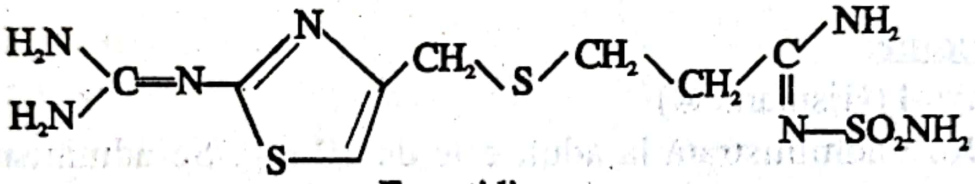
Regăsim în structura chimică un nucleu echivalent sau foarte asemănător cu nucleul imidazolic al histaminei.



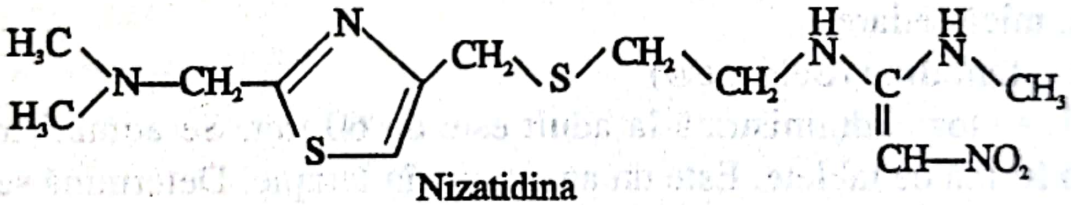
Cimetidina



Ranitidina



Famotidina



Nizatidina

Fig. 82. Medicamente blocante ale receptorilor H_2

Indicaţii:

- ulcer peptic;
- ulcer gastric;
- sindrom Zollinger-Ellison;
- condiţii de hipersecreţie (mastocitoză, leucemie bazofilică).

Efecte secundare:

- la nivelul SNC: delir, ocazional coma;
- la nivelul glandelor endocrine, Cimetidina determină ginecomastie şi galactoree la femei (în 1 % din cazuri, după 6 luni de tratament) şi scăderea spermatogenezei la bărbat (după numai 8 săptămâni de tratament);

Scanned with OKEN Scanner

- Cimetidina poate determina: granulocitopenii, anemii aplastice;

- la nivelul ficatului, Ranitidina poate determina hepatite cu sau fără icter (reversibile);

- Cimetidina este eficientă în scăderea unor acţiuni ale administrării histaminei asupra cordului şi vaselor;

- unii antagonişti ai receptorilor H_2 pot creşte unele răspunsuri imune, prin blocarea capacităţii histaminei de a scădea eliberarea mediatorilor imuni din mastocite şi bazofile.

Medicamente anti-H_2 utilizate:

* **Burimamida** (utilizată experimental);
* **Metiamida**
* **Cimetidina** (Cimetidine®, Tagamet®), cu administrare sub formă de tablete, suspensie orală sau în injecţii;
* **Ranitidina** (Zantac®) cu administrare sub formă de tablete, sirop sau injecţii;
* **Nizatidina** (Axid®) cu administrare sub formă de tablete;
* **Famotidina** (Pepcid®) cu administrare sub formă de tablete, pudră pentru suspensie cu administrare orală sau în injecţii (soluţii conţinând 10 mg/ml).

Interacţiuni medicamentoase

Cimetidina poate scădea fluxul sanguin hepatic, inhibând, astfel, metabolismul oxidativ al altor medicamente: Warfarina, Fenitoina, Propranololul, Clordiazepoxidul, Diazepamul, Teofilina.

Cimetidina şi, într-o mai mică măsură Ranitidina, pot inhiba sistemul metabolizant dependent de citocromul P_{450}, al medicamentelor.

Ranitidina inhibă glucuronidarea Acetaminofenului. Atât Cimetidina, cât şi Ranitidina pot inhiba clearance-ul renal al medicamentelor bazice, care sunt secretate prin tubii renali.

Cimetidina se leagă la receptorii pentru androgeni şi determină efecte antiandrogenice. Ranitidina, Famotidina şi Nizatidina nu se leagă la receptorii pentru androgeni (B.Katzung, 1992).

Scanned with OKEN Scanner

2. Serotonina şi antiserotoninicele

2.1. Serotonina

Serotonina este larg răspândită în natură (vegetale, animale). La om se găseşte în:

- celule enterocromafine (mai mult de 90 %) din tractul gastro-intestinal;
- trombocite (nu au enzime pentru sinteză, dar concentrează amina, printr-un mecanism de transport activ);
- SNC: nucleul rafeului la nivelul căruia se găsesc neuroni care sintetizează, depozitează şi eliberează serotonina ca transmiţător. Aceştia se numesc neuroni serotoninergici şi se găsesc, de asemenea, în sistemul nervos enteric şi în jurul vaselor sanguine. La rozătoare (nu şi la om), serotonina se găseşte şi în mastocite.

Este o indoletilamina formată în sistemele biologice, din aminoacidul L- triptofan.

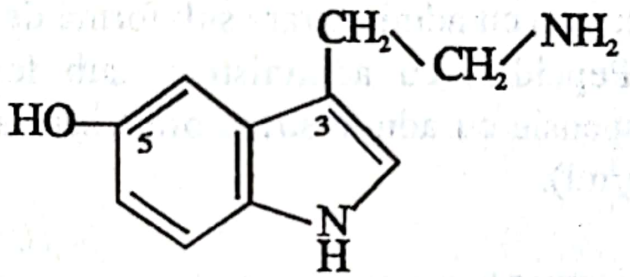


Fig. 83. Serotonina

Mai întâi 5-hidroxitriptamina (5-HT) a fost cunoscută prin descoperirea unei substanţe vasoconstrictoare eliberată la nivelul "cheagului de sânge"; substanţa a fost numită serotonină.

Studii independente au stabilit existenţa unei substanţe stimulante a musculaturii netede a mucoasei intestinale; această substanţă a fost numită enteramina.

Sinteza 5-HT în 1951 a permis identificarea serotoninei şi enteraminei ca fiind acelasi metabolit al 5-hidroxi-triptofanului.

După sinteză, amina liberă este depozitată sau rapid inactivată, în mod obişnuit, prin oxidare, catalizată de monoaminooxidază. În glanda pineală, serveşte ca un precursor al melatoninei (hormonul melanocitostimulator).

Rolul serotoninei în celulele enterocromafine nu este clar. Aceste celule sintetizează serotonina, amina este depozitată într-un

Scanned with OKEN Scanner

complex cu ATP şi alte substanţe în granule şi poate fi eliberată ca răspuns la stimuli mecanici sau neuronali. O parte din serotonina eliberată este depozitată în plachete. Serotonina poate fi eliberată de Reserpină şi de o serie de alte medicamente, care eliberează catecholaminele din depozitele localizate în veziculele nervilor adrenergici.

Farmacodinamie

A. Mecanism de acţiune

Acţiunea serotoninei este mediată prin receptori localizaţi în sau pe suprafaţa membranei celulelor ţintă. Au fost identificate 4 seturi de receptori pentru serotonină: 5-HT_1, 5-HT_2, 5-HT_3 şi 5-HT_4.

1. Tipul de receptor 5-HT_1 are mai multe subtipuri de receptori:

* 5-HT_{1a}, localizaţi în nucleii rafeului şi în hipocampus. Aceştia acţionează prin scăderea AMPc. Au ca agonist parţial selectiv Ipsapiron-ul.

* 5-$HT_{1b/1d}$ (5-HT_{1b} se crede ca există numai la rozatoare) sunt localizaţi în substanţa nigra, globus pallidus, ganglionii bazali. Acţionează prin scăderea AMPc. Au ca agonist parţial selectiv Sumatriptan-ul.

* 5-HT_{1c}, localizaţi în plexurile choroide. Acţionează prin creşterea IP_3. Au ca agonist parţial selectiv α-metil-5-HT, iar ca antagonist parţial selectiv Mesulergin-ul.

2. Receptorii de tip 5-HT_2 sunt localizaţi la nivelul plachetelor, a muşchiului neted şi a cortexului cerebral. Acţionează prin creşterea IP_3. Au ca agonist parţial selectiv α-metil-5-HT, iar ca antagonişti parţiali selectivi Ketanserin, Spiperona, Mesulergin, Ritanserin.

3. Receptorii 5-HT_3 sunt localizaţi la nivelul nervilor senzoriali şi enterici şi în aria postrema. Acţionează prin modularea neselectivă a canalelor ionice de Na^+/K^+. Au ca agonist parţial selectiv 2-metil-5-HT, iar ca antagonist parţial selectiv Ondansetron-ul.

4. Receptorii 5-HT_4 sunt localizaţi în hipocampus şi nervii enterici. Acţionează prin creşterea AMPc.

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunile serotoninei pe nervi şi celulele musculare sunt însoţite de modificări ale permeabilităţii membranei celulare pentru ionii de sodiu, potasiu şi calciu, iar cuplarea stimulare-secreţie în celulele enterocromafine, este asociată cu creşterea influxului calciului. Contracţia sau relaxarea musculaturii netede determinată de serotonină este însoţită adesea de creşterea GMP-c sau, respectiv a AMPc.

B. Efecte ale serotoninei pe ţesuturi

1. Sistemul cardiovascular

Efectul major direct este contracţia musculaturii netede. La om, serotonina este un puternic vasoconstrictor, exceptând muşchiul scheletic şi cordul, unde vasele sunt dilatate. Determină reflex bradicardie prin activarea chemoreceptorilor terminaţiilor nervoase.

Adesea, se observă un răspuns trifazic al presiunii sângelui, prin injectare de serotonină, experimental:

- iniţial, scade presiunea sanguină şi frecvenţa cardiacă, datorită răspunsului chemoreceptorilor;
- apoi, presiunea sanguină creşte, ca rezultat al vasoconstricţiei;
- a treia fază este, dimpotrivă, o scădere a presiunii sanguine, atribuită vasodilataţiei în vasele muschiului scheletic.

Serotonina este un venoconstrictor. Vasele renale şi pulmonare par cele mai sensibile la acţiunea vasoconstrictoare a serotoninei.

Serotonina are efect direct, de mică intensitate, cronotrop pozitiv şi inotrop pozitiv, probabil fără semnificaţie clinică. Totusi creşteri ale nivelelor sanguine ale serotoninei peste anumite limite pot perturba activitatea mecanică sau electrică a cordului.

Serotonina determină agregarea trombocitului prin activarea suprafeţei receptorilor 5-HT_2. Acest răspuns nu este însoţit de eliberarea serotoninei depozitate în trombocite, iar rolul său fiziologic este neclar.

2. Tractul gastro-intestinal

Serotonina determină contracţia musculaturii netede gastro-intestinale, creşte tonusul şi facilitează peristaltismul. Acţiunea sa este directă pe musculatura netedă şi prin stimularea celulelor

Scanned with OKEN Scanner

ganglionilor localizaţi în peretele intestinal. Are un efect redus de inhibare a secreţiilor.

3. Aparatul respirator

Are efect direct, de mică intensitate, de stimulare a musculaturii netede bronhiolare la persoanele normale. La pacienţii cu tumori carcinoide, episoadele cu obstrucţie bronhiolară astmatică pot fi întâlnite ca răspuns la nivele crescute de amină. Ca răspuns reflex la chemoreceptori, serotonina poate determina hiperventilaţie.

4. Sistemul nervos

Ca şi histamina, serotonina este un puternic stimulator al durerii şi al terminaţiilor nervoase senzitive, responsabile cu transmiterea durerii.

Serotonina este, în plus, un puternic activator al terminaţiilor chemosenzitive localizate în patul vascular coronar. Activarea acestor aferenţe vagale este asociată cu reflexul chemoreceptor (reflexul Bezold-Jarisch). Acest răspuns reflex este o triadă: bradicardie, hipotensiune, apnee. Alţi agenţi capabili să activeze reflexul chemoreceptor sunt: stimulanţi ai receptorului nicotinic, glicozizi cardiaci etc.

Serotonina are şi o varietate de situsuri la nivelul SNC (vor fi discutate la capitolul corespunzator).

Farmacologia clinica a serotoninei

Serotonina nu are aplicaţii clinice ca medicament.

Sumatriptan

Sumatriptanul este un nou analog serotoninic, agonist al receptorului 5-HT_{1d}. Recent s-a demonstrat utilitatea sa în tratamentul migrenei acute şi a crizelor repetate de cefalee.

2.2. Antagonişti ai receptorilor sertoninici

a. Cyproheptadina seamănă cu agenţii antihistaminici cu structură fenotiazinică.

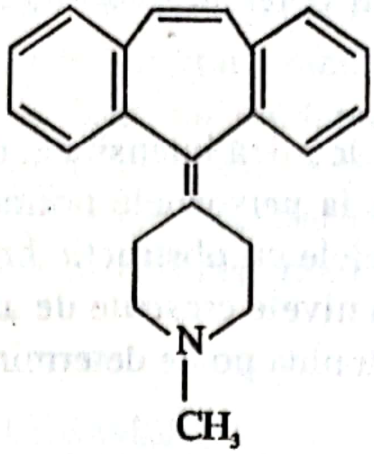


Fig. 84. Cyproheptadina

Are afinitate pentru receptorii H_1 şi pentru receptorii serotoninici. Previne efectele histaminei şi serotoninei asupra muşchiului neted, dar nu are efect asupra secreţiei gastrice stimulate de histamină. Prezintă importante efecte antimuscarinice şi determină sedare.

Indicaţii:

- tumorile carcinoide;
- sindrom dumping post-gastrectomie;
- urticarie la frig.

Doze, uzuale, la adult: 12-16 mg/zi, în 3-4 doze parţiale.

b. Ketanserina blochează receptorii 5-HT_2 şi nu are acţiune pe alţi receptori 5-HT şi nici pe receptorii H_1.

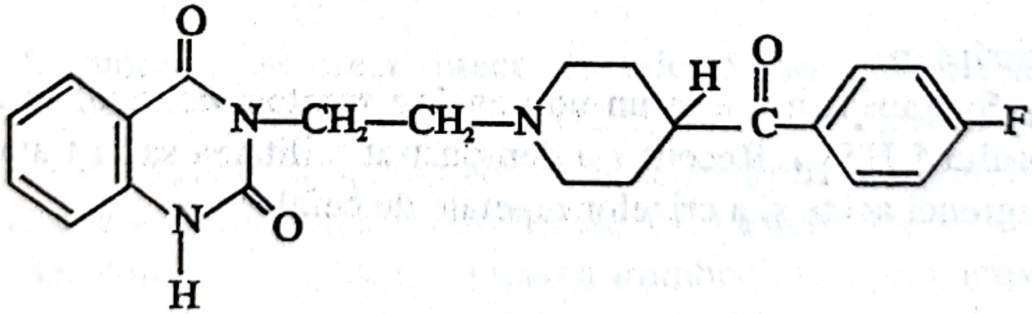


Fig. 85. Ketanserina

Acest medicament blochează de asemenea a_1 receptorii vasculari. Medicamentul blochează receptorii 5-HT_2 de la nivelul plachetelor şi antagonizează agregarea plachetară stimulată (iniţiată) de serotonină. Acest medicament scade tensiunea arterială la persoanele hipertensive. Mecanismul exact implicat în acestă

acţiune hipotensivă nu este clar şi poate fi mediat atât prin a_1-adrenoceptori, cât şi prin receptorii 5-HT_2. Este folosit în Europa pentru tratamentul hipertensiunii arteriale şi a afecţiunilor cu vasospasm.

c. Ritanserina este un alt antagonist al receptorilor 5-HT_2, cu acţiune mai mică sau nulă de a-blocare. Alterează timpul de sângerare şi scade formarea tromboxanului, probabil, prin alterarea funcţiei plachetare.

d. Ondansetronul este un antagonist al receptorului 5-HT_3. Este folosit pentru a preveni greaţa şi vărsăturile, asociate cu chimioterapia cancerului.

Doze: 0,1-0,2 mg/kgc, i.v..

Are şi o activitate anxiolitică şi antipsihotică.

II. Polipeptide endogene

1. Angiotensina (Sistemul renină-angiotensină)

Renina este o enzimă proteolitică eliberată de celulele juxtaglomerulare. Enzime asemănătoare, izoenzimele, se găsesc în multe alte ţesuturi. Din Angiotensinogen, o α_2-globulină circulantă, care este sintetizată în ficat, renina scindează un decapeptid, numit Angiotensina I, care este stimulator al secreţiei de aldosteron. O altă enzimă, numită convertaza, localizată mai ales în plămâni şi rinichi, scindează doi aminoacizi din Angiotensina I, rezultând Angiotensina II. Aceasta, sub acţiunea aminopeptidazei, este transformată în Angiotensina III care, supusă acţiunii unei angiotensinaze, este desfacută în fragmente peptidice. Angiotensina II este un puternic vasoconstrictor arteriolar, un stimulator al secreţiei de aldosteron şi un stimulator al setei (dipsogen), acţiuni ce concurează la creşterea volumului circulant şi la creşterea tensiunii arteriale. Deshidratarea,

Scanned with OKEN Scanner

hemoragia, postura ortostatică, scăderea tensiunii arteriale în general, ca şi stimularea ß-receptorilor renali, stimulează secreţia de renină.

Diureticele cu acţiune rapidă şi puternică, ca cele osmotice, Furosemidul, Acidul etacrinic, cresc acut secreţia de renină, dar şi celelalte diuretice o stimulează. Vasodilatatoarele puternice, ca Diazoxidul, cresc acut renina serică, ea fiind crescută şi de alte multe vasodilatatoare. Metildopa şi ß-blocantele scad nivelele de renină. Anticonceptionalele orale cresc nivelele de angiotensinogen, ceea ce poate explica hipertensiunea produsă de această medicaţie la unele femei.

Utilizări terapeutice:

1.1. **Angiotensina sintetică** (Hipertensina® CIBA) este indicată în colaps şi în şocul fără hipovolemie. Poate acţiona uneori în cazuri care nu reacţionează la Noradrenalină. Fiind rapid inactivată, se administrează în perfuzie. Are avantajul de a nu favoriza tendinţa la aritmii. Ritmul de administrare variază după necesităţi între 1-20 g/minut. Ritmul de administrare se reduce progresiv înainte de oprirea perfuziei. Este condiţionată în fiole cu 2,5 mg substanţa activă liofilizată.

1.2. Inhibitori ai enzimei de conversie

* **Teprotid** inhibă enzima de conversie. Are utilizare limitată deoarece e eficient numai pe cale i.v.

* **Captopril** inhibă conversia Angiotensinei I în Angiotensina II "in vivo".

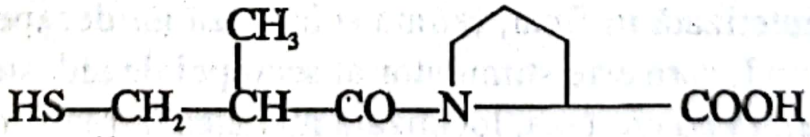


Fig. 86. Captopril

Este eficient când se administrează pe cale orală. Este utilizat clinic ca agent antihipertensiv şi în tratamentul insuficienţei cardiace congestive.

* **Enalapril** este un nou inhibitor al enzimei de conversie.

Este administrat oral şi injectabil. Este un promedicament etil-ester, care e hidrolizat în organism.

Scanned with OKEN Scanner

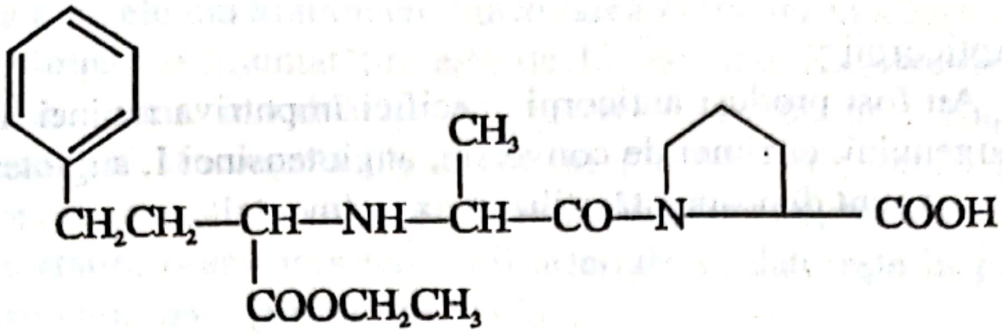


Fig. 87. Enalapril

El nu blochează numai enzima de conversie (care transformă Angiotensina I în Angiotensina II), dar inhibă, de asemenea, degradarea bradikininei, aceasta contribuind la acţiunea sa antihipertensivă. Nu conţine în structura sa gruparea sulfhidril.

* **Lisinopril** e un derivat de lizină enalaprinat, un metabolit activ al Enalaprilului. Se administrează oral.

* **Ramipril** şi **Fosinopril** au administrare orală.

1.3. Antagonişti ai angiotensinei

Prin substituţia radicalilor alifatici, cum ar fi glicina, alanina, leucina, isoleucina sau treonina, pentru fenilalanină în poziţia 8 a angiotensinei II, se formează unii antagonişti puternici al acţiunii angiotensinei II.

Cel mai cunoscut dintre aceşti antagonişti este **Saralasinul**, care este utilizat ca agent antihipertensiv, în detectarea HTA dependente de renină şi a altor status-uri cu hiperreninemie. Ca toţi antagoniştii de angiotensină, are efecte mai reduse în scăderea tensiunii arteriale, faţă de inhibitorii enzimei de conversie.

Saralasinul poate fi administrat pe cale i.v. El blochează efectele presoare şi efectele eliberării de Aldosteron determinate de Angiotensina II. Scade TA, în stările patologice cu renină crescută, cum ar fi stenoza de arteră renală.

Saralasinul prezintă şi o slabă activitate agonistă. Uneori, la injectarea rapidă a medicamentului sau prin administrarea sa la persoane care nu prezintă valori mari ale Angiotensinei II în circulaţie, se produce o creştere, în loc de o scădere, a TA.

Scanned with OKEN Scanner

1.4. Anticorpii

Au fost produsi anticorpi specifici împotriva reninei, angiotensinogenului, enzimei de conversie, angiotensinei I, angiotensinei II. Aceştia sunt deocamdată utilizaţi experimental.

2. Kininele (Sistemul kinină-kallikreină)

Kininogenii sunt prezenţi în plasmă, limfă şi lichidul interstiţial.

Mecanism de acţiune

Acţiunea kininelor este mediată prin receptori specifici localizaţi pe membrana celulelor ţintă. Se descriu două subtipuri de receptori pentru bradikinină şi alte kinine:

- receptorii B_1 (descrişi în aorta de iepure);
- receptorii B_2 (în ileonul de pisică, uterul de şobolan).

Mecanismul prin care kininele produc efectele lor variate nu sunt bine cunoscute. Unele din aceste acţiuni ar fi mediate prin generarea de prostaglandine. Alte răspunsuri pot implica modificări ale concentraţiei intracelulare ale Ca^{2+} sau ale nucleotidelor ciclice.

Kininele şi în special Bradikinina se numără printre cele mai puternice vasodilatatoare cunoscute, cresc mult permeabilitatea venulelor postcapilare, stimulează secreţia medulosuprarenalei, stimulează contracţia musculaturii bronsice şi gastro-intestinale, sunt eliberatoare de prostaglandine. Administrate la om, provoacă cefalee puternică (datorită vasodilataţiei şi edemului), scăderea tensiunii arteriale, creşterea debitului cardiac. Local, determină congestie, edem, mobilizarea leucocitelor, durere, părând să joace un rol important în mecanismul imflamaţiilor.

Din Kininogen, o α_2-globulină plasmatică, şi poate şi din alţi precursori, un grup de enzime numite kallikreine scindează Bradikinina, un monopeptid linear şi Kallidina care, faţă de Bradikinină, are la capătul lanţului o moleculă de lizină în plus. Tripsina eliberată în circulaţie în cursul pancreatitelor acute, plasmina, enzimele proteolitice din veninuri de şerpi, scindează de ase-

Scanned with OKEN Scanner

menea kininele din kininogen. Inactivarea kininelor în sânge se face rapid, timpul de înjumatăţire este de 15 secunde. Kallikreinele circulă sub forma inactivă şi sunt activate de factorul Hageman (factorul XII al coagulării), contactul plasmei cu ţesuturi lezate, colagen, modificări de pH etc. În şocul anafilactic, traumatic, produs de arsuri, prăbuşirea tensiunii arteriale se datoreşte în parte şi formării unor mari cantităţi de Kinine.

Metabolizarea kininelor:

Kininele sunt metabolizate rapid de exo- sau endopeptidaze nespecifice numite kininaze (I şi II, prezente în plasmă).

Utilizare terapeutică:

* Un preparat de Kallikreină cu resorbţie lentă, **Padutin-Depot**, este utilizat pentru acţiunea vasodilatatoare în gangrena diabetică, degerături, plăgi cu tendinţa redusă de vindecare, ocluzii vasculare acute. Se prezintă sub formă de soluţie condiţionată în fiole cu 40 unitati biologice. Se administrează i.v. sau i.m.

Antagonişti de Kallikreină

* **Aprotinina**, o proteină găsită în numeroase ţesuturi, are proprietăţi de inhibitor de Kallikreină şi este folosită în terapia şocului. În pancreatita acută hemoragică este utilizată şi pentru faptul că inhibă tripsina, împiedicând astfel şi eliberarea directă de kinine din Kininogen. Preparatul **Katein®** conţine Aprotinină şi este condiţionată în fiole a 10 ml cu 100000 unităţi inactivatoare de Kallikreină. Salicilaţii şi glicocorticoizii inhibă de asemenea activarea kallikreinei.

3. Peptida atrială natriuretică (ANP)

La om, administrarea de ANP polipeptid cu 152 aminoacizi în structură) produce o creştere promptă a excreţiei de Na^+ şi K^+ şi a diurezei. Creşte rata filtrării glomerulare, cu schimburi minime între sânge şi rinichi, astfel încât creşte fracţia filtrată. Natriureza indusă de ANP este datorată creşterii filtrării glomerulare şi unui efect inhibitor direct pe reabsorbtia tubulară a Na^+. ANP inhibă secreţia reninei şi aldosteronului (mecanisme adiţionale prin care ANP creşte excreţia de Na^+).

Scanned with OKEN Scanner

În final, ANP scade tensiunea arterială. Mecanismul acestui efect nu este bine cunoscut, dar poate fi implicat antagonismul asupra acţiunii vasoconstrictoare a angiotensinei II.

4. Peptida intestinală vasoactivă (VIP)

Iniţial, VIP a fost extrasă din plamânul de porc şi apoi purificată din duodenul de porc.

VIP se gaseşte în SNC şi sistemul nervos periferic (SNP) la om şi alte specii animale, precum şi în circulaţie. Se consideră că VIP actionează mai mult ca neurotransmiţător şi neuromodulator, decât ca un hormon clasic. VIP prezintă 28 aminoacizi în structură şi este înrudită structural cu secretina şi glucagonul.

VIP produce o vasodilataţie marcată în tot patul vascular, incluzând arborele circulator periferic, ca şi vasele din teritoriul splahnic, pulmonar, coronar, renal şi cerebral. Acţiunea vasodilatatoare a VIP este independentă de norepinefrină, acetilcholină, serotonină şi receptorii pentru histamină şi rezultă aparent dintr-o actiune directă a peptidei pe musculatura netedă vasculară. Ca un rezultat al acestei acţiuni, se accentuează scăderea tensiunii arteriale şi creşterea forţei de contracţie a cordului. Se sugerează că VIP se leagă de receptorii specifici pe vasele sanguine şi stimulează producţia de AMPc. Acest efect ar putea fi produs prin eliberarea VIP din fibrele nervoase care conţin VIP care sunt asociate cu vasele de sânge sau prin trecerea VIP în circulaţie.

În plus, VIP relaxează traheobronşiile şi musculatura netedă intestinală, stimulează secreţi intestinală de apă şi electroliţi, promovează glicogenoliza hepatică, determină excitaţie neuronală şi stimulează eliberarea hormonului de creştere, prolactinei şi reninei. S-a încercat experimental terapia pe cale orală cu VIP în astmul bronşic.

5. Substanţa P

Este prezentă în SNC, unde are rol de neurotransmiţător şi în tractul gastro-intestinal unde are rol de hormon local.

Are în structură 11 aminoacizi.

Scanned with OKEN Scanner

Substanţa P este un puternic vasodilatator şi determină o puternică hipotensiune arterială la om. Vasodilataţia se realizează probabil prin efectul direct inhibitor pe musculatura netedă arteriolară. Aceasta acţiune este mediată prin receptori specifici.

În contrast cu această acţiune, substanţa P contractă musculatura netedă venoasă, intestinală, bronsică. Determină secreţia glandelor salivare, creşte diureza, natriureza. Are efecte pe SNC şi SNP.

Au fost sintetizaţi analogi ai substanţei P cu acţiune antagonistă "in vivo" şi "in vitro".

6. Neurotensina

Este un tridecapeptid izolat din SNC, tractul gastro-intestinal şi circulaţie.

Administrat în circulaţia periferică, produce:

- vasodilataţie, hipotensiune arterială;
- creşterea permeabilităţii vasculare;
- creşterea secreţiei adenohipofizei;
- hiperglicemie;
- inhibarea secreţiei de acid clorhidric şi pepsina;
- inhibarea motilităţii gastrice;
- administrarea directă în fluidul cerebro-spinal produce hipotermie şi analgezie.

Semnificaţia fiziologică a neurotensinei nu este complet cunoscută.

7. Endotelina

Este o substanţă vasoconstrictoare puternică izolată din celule endoteliale. Este un polipeptid cu 21 de aminoacizi, cu 2 legături bisulfidice. Este o "familie" de 3 substanţe, strâns înrudite ET-1, ET-2 şi ET-3.

Endotelina induce în patul vascular vasoconstricţie dependentă de doză. La nivelul arterei mezenterice la om ea este de 100 de ori mai puternică decât noradrenalina. După administrarea i.v. determină o scădere tranzitorie a tensiunii arteriale, urmată de o creştere de lungă durată.

Scanned with OKEN Scanner

Endotelina, de asemenea, contractă muşchiul neted nevascular (traheal, uterin şi intestinal). Alte acţiuni ale endotelinei sunt:

- efect inotrop pozitiv;
- stimularea eliberării hormonului atrial natriuretic;
- proliferarea celulelor musculare netede.

Se pare că aceste efecte sunt mediate printr-o creştere a concentraţiei Ca^{2+} intracelular, creştere ce rezultă atât din influxul de Ca^{2+}, cât şi din mobilizarea Ca^{2+} intracelular (Simonson şi Zunn, 1990).

Acţionează asupra unui singur tip de receptori specifici situaţi pe membrana celulelor musculare netede şi în diferite organe (inimă, rinichi, corticosuprarenală, plămân, creier).

8. Calcitonine-Gene-related peptide (CGRP)

CGRP este un al treilea produs al genei pentru calcitonină.

Este prezent în celulele C ale glandei tiroide. De asemenea, este larg distribuit în SNC şi SNP, în sistemul cardio-vascular, tractul gastro-intestinal şi sistemul uro-genital.

CGRP este colocalizat cu substanţa P în unele din aceste regiuni şi cu acetilcholina în altele.

Injectat în SNC, CGRP produce efecte variate incluzând suprimarea foamei şi HTA. Injectat în circulaţia sistemică, produce hipotensiune arterială şi tahicardie. S-ar părea că CGRP este un puternic vasodilatator.

9. Neuropeptidul Y

Este un polipeptid cu 36 de aminoacizi. Are o structură asemănătoare cu a polipeptidului pancreatic. Este prezent în concentraţie crescută în creier şi SNP şi este cel mai răspândit polipeptid (neuropeptid). În SN simpatic, neuropeptidul Y este frecvent localizat în neuronii noradrenergici şi funcţionează, se pare, atât ca vasoconstrictor, cât şi ca un cotransmiţător cu noradrenalina.

Determină creşterea foamei, hipotensiune arterială, hipotermie şi depresie respiratorie (cu mecanism central). Efectele periferice sunt: vasoconstricţia vaselor cerebrale, acţiuni inotrop şi cronotrop pozitive la nivelul cordului şi HTA.

Scanned with OKEN Scanner

III. Lipide biologic active şi peptidolipide

Nomenclatură. Biosinteză.

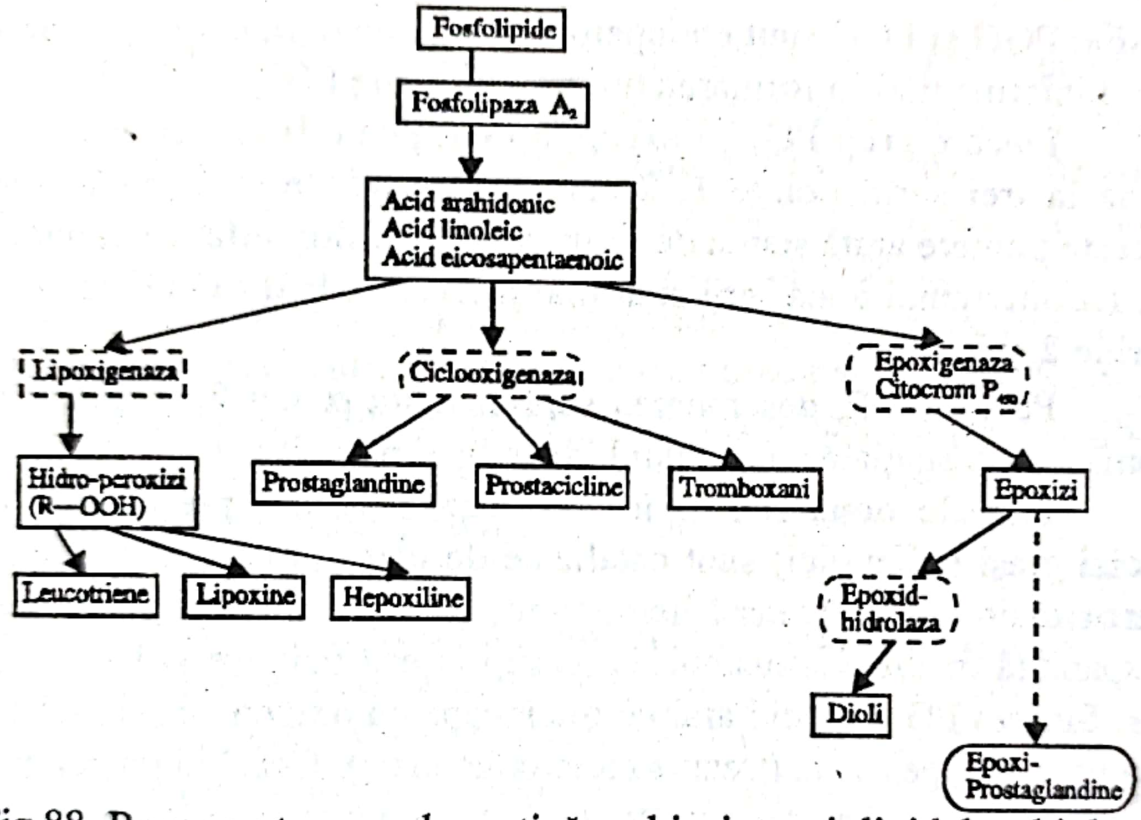


Fig.88. Reprezentarea schematică a biosintezei lipidelor biologic active.

1.1. Metabolismul acidului arahidonic pe calea ciclooxigenazei

Prostaglandinele (PG)

Sunt compuşi endogeni generaţi din derivaţi ai acizilor graşi, cu importante efecte fiziologice. Primele efecte prostaglandinice au fost descoperite în anul 1930 (Kuvzrok şi Lieb, Goldblatt şi von Euler). Primele date despre originea lor din acizii graşi polinesaturaţi, sub influenţa unor enzime specifice au fost aduse de van Zorp şi Bergstrom, în 1962.

Derivaţii prostaglandinici sunt prezenţi în toate ţesuturile corpului: "sistem lipidic bioreglator".

Scanned with OKEN Scanner

PG au comun în structura lor "acidul prostanoic", constând dintr-un lanţ ciclopentanic, cu 2 lanţuri secundare alifatice.

Sunt 10 grupe de PG, care, cu excepţia celor iniţial descoperite (grupele E şi F), sunt notate arbitrar de la A la J. Cele 10 grupe de PG sunt caracterizate prin variaţii în grupele funcţionale ataşate la poziţiile 9 şi 11 ale lanţului ciclopentanic. Biosinteza PG se poate realiza din acid arahidonic, acid dihomo-g-linolenic şi acid eicosapentaenoic. Doi epimeri ai grupului F sunt notaţi PGF_{α} şi PGF_{β}. PGG şi PGH sunt endoperoxizi intermediari, cu viaţa scurtă, fiind intermediari în formarea tuturor celorlalte PG.

Fiecare grup PG, cu excepţia PGI, poate fi clasificat în una pâna la trei serii, notate 1, 2 sau 3, urmând desemnarea grupei. Aceste numere arată starea de saturare a lanţurilor alifatice secundare. La om numai două serii sunt mai frecvente. PGI există numai în seriile 2 şi 3.

Pentru PGF, desemnarea suplimentară α sau ß, se referă la configuraţia spaţială a grupului hidroxilic din poziţia 9.

Primele două reacţii în biosinteza PG din precursorii lor (acizi graşi polienoici) sunt catalizate de către prostaglandin-endoperoxid-sintetaza. Această hemoproteină legată de membrană, este răspândită în tot organismul, cu excepţia eritrocitelor şi limfocitelor. Sinteza PG din acid arahidonic începe cu oxigenarea şi ciclizarea unui lanţ pentanic (treapta ciclooxigenazei), formând un compus instabil, PGG_2. Reacţia următoare de peroxidare, este catalizată de aceeaşi enzimă, formând endoperoxidul PGH_2. Aceşti doi endoperoxizi reprezintă substratul pentru sinteze specifice tisulare, al grupelor de PG biologic active.

Transformarea endoperoxidului intermediar PGH_2 în tromboxani (TX) se face sub acţiunea tromboxansintetazei (enzimă unică, ce acţionează asupra PGH_2, dar şi asupra PGH_1 şi PGH_3). Transformarea PGH_2 în prostaciclină se face sub acţiunea prostciclinsintetazei (enzimă cu acţiune asupra PGH_1, PGH_2 şi PGH_3).

Tromboxansintetaza este eliberată din microzomii plachetari. Plachetele agregate eliberează TXA_2, care diferă de PG, prin aceea că el conţine un oxan: un lanţ oxetanic. Lanţul oxetanic al TXA_2 se hidrolizează spontan (T1/2 = 30 secunde) formând un produs biologic inactiv, tromboxanul B2 (TXB_2). Spre deosebire de TXB_2,

TXA_2 contractă musculatura netedă şi induce agregarea plachetară la concentraţii nanomolare joase. Formarea TXA_2 este catalizată de un citocrom P 450. Pe lângă TXA_2, se formează cantităţi echimoleculare de acid hidroxiheptadecatrienoic (HHT) şi malondialdehidă (MDA). Funcţiile biologice ale acestor doi ultimi compuşi nu sunt cunoscute.

Sunt două grupe de TX, notate TXA şi TXB. Fiecare grup TX poate fi clasificat în trei serii, notate 1, 2 sau 3, urmând desemnarea grupei.

Spre deosebire de TXA_2, prostaciclina (PGI_2) este produsă mai ales de endoteliul vascular şi celulele musculare netede şi inhibă puternic agregarea plachetară şi relaxează musculatura netedă. PGI_2 este sintetizată printr-o reacţie catalizată de prostaciclin-sintetaza. PGI_2 se hidrolizează spontan (T1/2 este de aproximativ 3 minute), formând un compus biologic inactiv, 6-keto-PGF_{12}. Astfel, TXA_2 şi PGI sunt formaţi din acelaşi precursor, prin acţiunea a două enzime foarte asemănătoare, cu specificitate de ţesut. Ambii produşi sunt rapid hidrolizaţi, formând produşi inactivi, care pot fi determinaţi cu uşurinţă, prin metode radioimune.

1.2. Metabolismul acidului arahidonic pe calea lipoxigenazei

O altă cale majoră a metabolizării acidului arahidonic este calea lipoxigenazei, care încorporează o moleculă de oxigen, în acizii graşi polinesaturaţi. Specificitatea regională a acestei lipoxigenaze este desemnată prin poziţia carbonului purtător de grupare "hidroperoxi" din structura produsului supus metabolizării. La om, acidul arahidonic este mai întâi transformat în acizi hidroperoxieicosatetranoici: 5-HPETE, 12-HPETE, 15-HPETE, 8-HPETE, 9-HPETE, 11-HPETE. Aceşti peroxizi sunt instabili şi reprezintă sursa de obţinere a derivaţilor lor hidroxilaţi (HETE).

Din 5-HPETE iau naştere leucotrienele (LT), sub acţiunea enzimei 5-lipoxigenaza, iar din 15-HPETE iau naştere lipoxinele A şi B, sub acţiunea 15-lipoxigenaza, iar din 15-HPETE iau naştere lipoxinele A şi B, sub acţiunea 15-lipoxigenazei; enzimele sunt răspândite cu frecvenţă mare în ţesuturile mamiferelor şi în elementele figurate ale sângelui. Se pare că o acţiune semnificativă are numai 15-lipoxigenaza prezentă în eozinofile.

Scanned with OKEN Scanner

Spre deosebire de ciclooxigenaze, lipoxigenazele se găsesc şi în plante.

Leucotrienele (LT) sunt compuşi cu o puternică activitate biologică, sintetizaţi sub acţiunea 5-lipoxigenazei, în neutrofile, monocite, macrofage, mastocite şi cheratinocite, precum şi în plămân, splină, creier şi cord. Inainte ca structura lor să fie cunoscută, LT au fost desemnate sub denumirea "slow-reacting substance (s) of anaphylaxis (SRS-A)". SRS-A este un amestec de peptidoleucotriene LTC_4, LTD_4 şi LTE_4. Numele de "leucotriene", reflectă faptul că au fost găsite în leucocite şi că prezintă o structură trienică, conjugată. S-au descris 5 grupe de leucotriene (LTA - LTE), fiecare grup fiind subîmpărţit în serii, notate 3, 4 sau 5. Subscrierea 3, 4 sau 5 indică numărul de duble legături din structură.

3. <u>Metabolismul acidului arahidonic pe calea epoxigenazei (a citocromului P450)</u>

Pe această cale, acidul arahidonic este, de asemenea, oxigenat, sub acţiunea catalitică a citocrom-P_{450}-monooxigenazei din microzomii celulari. Acest sistem enzimatic oxidează acidul arahidonic, la acidul 19-hidroxi şi 19-eicosatetranoic (prin omega-1 oxidare) şi la acizii 20-hidroxieicosatetranoic şi eicosatetraen-1,20-dioic (prin omega oxidare). Alţi metaboliţi ai acidului arahidonic sunt produşi sub acţiunea citocromului P_{450} din microzomii celulelor hepatice şi renale, fiind reprezentaţi de o serie de epoxizi (acid 5,6-oxido-,8,9-oxido-, 11,12-oxido şi 14,15-oxidoeicosatetranoic), care pot fi apoi transformaţi în dioli.

<u>Farmacocinetică</u>

Prostaglandinele sunt inactivate rapid în patul vascular, ficat şi pulmon, fiind implicate enzime oxidative. În plus, există o ß şi omega oxidare a lanţurilor alifatice. 90 % din metaboliţi sunt eliminaţi prin urină şi 10 % prin materii fecale. Dupa administrarea i.v. de PGE_2 şi/sau $PGF_{2\alpha}$, mai puţin de 3 % rămân în sânge după 2 minute, 40 % sunt metaboliţi inactivi.

Scanned with OKEN Scanner

Tromboxanii

TXA_2, biologic activ este rapid şi spontan hidratat în sânge, la TXB_2. Metaboliţii TX sunt excretaţi prin urină (au fost descrişi peste 20 de metaboliţi).

Leucotrienele

În rinichiul porcin, ca şi în plasma umană, LTD_4, care are activitate SRS-A, este convertită în LTE_4 (de 8-12 ori mai puţin stimulatoare a musculaturii netede). Metaboliţii LT sunt, probabil, în primul rând, excretaţi prin urină.

Farmacodinamie

Mecanismul de acţiune pe muşchiul neted

PG şi ceilalţi eicosanoizi par să acţioneze asupra muşchiului neted prin alt mecanism decât calea blocării receptorilor SNV (Atropina, Propranololul, Fenoxibenzamina, Hexametoniul) sau prin blocarea cu medicamente antihistaminice sau antiserotoninice.

Se pare că acţiunea lor este asociată cu o modificare a nivelelor unuia sau ambelor nucleotide ciclice AMPc şi GMPc, în răspunsul tisular. De exemplu, venoconstricţia ca răspuns la acţiunea $PGF_{2\alpha}$ este asociată cu creşterea GMPc, pe când venodilataţia produsă de PGE_2 este asociată cu creşterea AMPc. Peptidolipid-leucotrienele pot, de asemenea, să acţioneze ca ionofori calcici, crescând direct concentraţiile calciului intracelular (experimental, pe traheea de cobai, s-a observat că Verapamilul - blocant al canalelor de Ca^{2+} -inhibă contracţiile normale induse de LTC_4, LTD_4 şi LTE_4). Alţi blocanţi ai canalelor de calciu - Nifedipina - inhibă LTC_4 şi LTD_4 (inductori ai contracţiei musculaturii netede bronşice la om).

Contracţia musculaturii netede sub acţiunea diferiţilor eicosanoizi este asociată cu depolarizarea membranei, fie ca acţiune singulară, fie cuplată cu creşterea frecvenţei şi duratei potenţialului de acţiune. Relaxarea musculaturii netede prin acţiunea eicosanoizilor este asociată cu hiperpolarizarea.

Scanned with OKEN Scanner

Efecte farmacodinamice:

1. Musculatura netedă vasculară

a. **Prostaglandinele:**

- PGA_2, PGE_2 şi PGI_2 (prostaciclina, epoprostenolul) sunt dilatatori arteriolari;
- $PGF_{2\alpha}$ este slab dilatator arteriolar, dar eficient venoconstrictor;
- PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$ sunt constrictori ai vaselor ombilicale.

b. **Tromboxanii:**

- TXA_2 este, "in vitro", un puternic constrictor al vaselor ombilicale, este vasoconstrictor al vaselor coronare şi renale, iar eliberarea lui locală determină ischemia ţesuturilor;
- TXB_2 este modest vasoconstrictor al vaselor pulmonare.

c. **Leucotrienele:**

- "in vitro", LTC_4 şi LTD_4 sunt slabi vasoconstrictori ai arterei pulmonare şi ai musculaturii netede venoase;
- LTD_4 determină o profundă constricţie a arterelor coronare la om. Arteriolele cutanate iniţial se contractă, apoi se relaxează ca răspuns la LTC_4 şi LTD_4.

2. Musculatura netedă respiratorie

a. **Prostaglandinele:**

- "in vitro", PGE relaxează musculatura netedă bronşică şi antagonizează răspunsul contractil indus de bradikinină, histamină, acetilcholină şi serotonină.
- PGI_2, formată în ţesutul pulmonar, relaxează musculatura neteda bronhiolară.
- $PGF_{2\alpha}$ şi PGD_2 sunt produşi de plămânul uman şi sunt puternice constrictoare ale musculaturii netede bronşice. Deci, aceste PG participă la reglarea tonusului bronhopulmonar.

b. **Tromboxanii**: TXA_2 este cel mai puternic eicosanoid bronhoconstrictor. Eliberarea lui se poate realiza cu un stimul imunologic.

c. **5-HETE**: produce contracţii slabe ale musculaturii netede bronşice, creşte intensitatea contracţiilor produse de histamina. 15-HETE este mai puţin puternic decât histamina, iar 12-HETE e inactiv.

Scanned with OKEN Scanner

d. **Leucotrienele**: în concentraţie de nanograme, LTB_4, LTC_4 şi LTD_4 determină constricţii marcate ale segmentelor pulmonare periferice şi ale musculaturii netede bronşice "in vitro". S-ar părea că LTB_4 determină eliberarea TXA_2 care determină contracţia musculaturii netede.

3. Musculatura gastro-intestinală

a. **Prostaglandinele**: în tractul gastro-intestinal sunt produse PGI_2, PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$.

- PGE_2: "in vitro", determină contracţie longitudinală şi relaxare circulară a musculaturii netede gastro-intestinale;
- $PGF_{2\alpha}$: contractă atât longitudinal, cât şi circular musculatura netedă;
- PGI_2: contractă circular musculatura netedă.

Administrarea orală a PGE la om, determină creşterea concentraţiei bilei. PGE induce relaxarea sfincterului piloric. PGE_2 sau $PGF_{2\alpha}$ măresc activitatea musculaturii netede gastro-intestinale, "in vivo".

b. **Tromboxanii**: TXB_2 este sintetizat de celulele mucoasei gastrice fundice şi antrale. Efectele sale nu sunt cunoscute la acest nivel.

c. **Leucotrienele**: nu sunt bine cunoscute efectele lor biologice la om.

4. Musculatura netedă a aparatului reproductiv

La femeie, PGE_2 contractă 1/4 proximală a trompelor uterine, dar relaxează segmentele distale ("in vitro"). Injectarea i.v. de PGE_2 inhibă intensificarea contracţiilor tubare, susţinând observaţia facută"in vitro".

$PGF_{2\alpha}$ exercită efecte contractile pe toate segmentele. Estrogenii s-ar părea că determină o creştere, iar progesteronul o diminuare a răspunsului contractil al trompelor uterine la PG. În uter, PG sunt sintetizate în primul rând de endometru şi acţionează pe musculatura netedă a miometrului. PGI_2 şi TXA_2 pot fi produşi şi de miometru. Atât PGE_2, cât şi $PGF_{2\alpha}$ stimulează contracţiile miometrului la specia umană, atât în sarcină, cât şi la femeile ne-

Scanned with OKEN Scanner

gravide. Totuşi, în timp ce administrarea intrauterină a PGE_2 în doze mici produce contracţia, dozele mari determină relaxarea.

PGE_2 şi PGI_2 determină relaxarea miometrului izolat la specia umană şi poate antagoniza contracţiile produse de $PGF_{2\alpha}$. Totuşi, aceste efecte "in vitro" nu pot reflecta întotdeauna efectele "in vivo".

5. Acţiuni pe alte ţesuturi

- Pentru plachete, TX este un semnal care induce agregarea, în timp ce, pentru multe celule musculare netede, el este un semnal care induce contracţia.

- În hipotalamus, PGE_2 activează centrul termoreglator şi induce febra. Pentru multe celule musculare netede el este un semnal pentru relaxare, iar pentru altele, un semnal pentru contracţie.

- La nivelul rinichiului, PGE_2 stimulează eliberarea de renină, ca şi pierderea renală a sodiului. Local, PG reglează distribuţia renală a fluxului sanguin.

- Pentru limfocitele timus-dependente, PGE_2 pot fi un semnal care stimulează sau suprimă proliferarea, în funcţie de subsetul (subpopulaţia) de limfocite. În plus, LTC_4 şi LTD_4 modifică secreţia mucoasei bronşice pe căi aeriene izolate (teste "in vitro").

- LTC_4 şi LTD_4 determină o creştere a permeabilităţii vasculare la nivelul venulelor postcapilare.

- LTB_4 este un puternic factor chemotactic pentru neutrofile şi pare să fie sursa majorităţii, dacă nu a tuturor activităţilor chemotactice ale neutrofilelor, la nivelul mucoasei colonului, la pacienţii cu boli inflamatorii intestinale. 12-HETE induce migrarea intradermică a neutrofilelor. LTB_4 sunt capabile să activeze un subset al limfocitelor T care pot suprima specific răspunsurile altor subseturi de limfocite.

- Acţiunile individuale ale eicosanoizilor pot facilita sau inhiba producţia sau efectele altor eicosanoizi, cu acelaşi situs de acţiune. De exemplu, în unele ţesuturi, LTC_4 şi LTD_4 pot modifica generarea de PG şi TX. La nivelul plămânului uman, $PGF_{2\alpha}$ modifică generarea LT.

Scanned with OKEN Scanner

Farmacologia clinică a PG şi a altor eicosanoizi

1. În ginecologie

Administrate i.v., i.m. sau intravaginal, PGE_2 sau $PGF_{2\alpha}$ sunt foarte eficiente în inducerea avortului în al doilea trimestru de sarcină. Terapia intravaginală este preferabilă, deoarece astfel este scăzută stimularea altor mase musculare netede, care determină efecte secundare, ca: greţuri, vărsături, crampe abdominale, diaree, hipotensiune arterială sau HTA, cefalee, "atacuri" astmatice, convulsii.

Preparate:

* **Prostin $F_{2\alpha}$®** (Dinoprost tromethamina), cu administrare intraamniotica;
* **Prostin/15M®** (15-metil-$PGF_{2\alpha}$, Carboprost tromethamina), cu administrare i.m.;
* **Dinoprostone** (PGE_2, Prostin E_2®), ovule intravaginale.

2. În bolile pulmonare

Efectul bronhodilatator al PGE_2 a dus la studii privind posibilitatea utilizării acestor PG în tratamentul bolilor asociate cu bronhoconstricţia. Totuşi, inhalarea compuşilor PGE_2 determină o iritare severă a căilor respiratorii sau poate induce o bronhoconstricţie paradoxală. Încercarea de a modifica structura PGE_2 pentru a reduce aceste efecte secundare, a dus la scăderea efectului bronhodilatator.

3. În bolile cardio-vasculare

Sunt utilizate:

- **PGE_1** (Alprostadil®), în terapia preoperatorie a nounăscuţilor cu comunicare arterio-venoasă (persistentă ductului arterio-venos), atrezii pulmonare sau stenoze pulmonare;
- **PGE_1** şi PGI_2 (Epoprostenol®) sunt vasodilatatoare folosite în tratamentul bolilor vasculare periferice;
- **PGE_1** produce ameliorarea durerii şi creşterea temperaturii cutanate şi este asociată cu vindecarea ulcerelor cutanate, rebele la tratament. Se administrează şi în scleroza sistemică şi sindromul Raynaud;

Scanned with OKEN Scanner

- PGI_2 (Epoprostenol®, Flolan®) produce restabilirea unor mecanisme esenţiale pentru mentinerea tonusului vascular, ca şi liza plachetelor agregate, ce obstruează patul vascular, în extremităţile afectate.

4. În bolile gastro-intestinale

Preparatele PGE_2, 16-metil,16-hidroxi-PGE_1 (Misoprostol®), 15(R),15-metil-PGE_2 (Arbarostil®), Dihidro-PGE_2 (Enprostil®) au efect citoprotectiv gastro-intestinal, blochează secreţia acidă gastrică şi protejează mucoasa gastrică de efectele ulcerogene ale Aspirinei, antiinflamatoarelor nesteroidiene în general, etanol şi corticosteroizi.

Inhibarea terapeutică a sintezei endogene de eicosanoizi

Se poate realiza cu medicamente antiinflamatoare nesteroidice:

- Acid acetil-salicilic
- Indometacin
- Acid mefenamic
- Ibuprofen
- Naproxen etc.

Nivelele crescute de $PGF_{2\alpha}$ în fluxul menstrual, la pacientele cu dismenoree primară şi crampe uterine de însoţire, au determinat utilizarea de Indometacin, Ibuprofen, Naproxen şi Acid mefenamic, în tratamentul acestor afecţiuni.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL CEFALEEI

Cefaleea este cea mai frecventă afecţiune, întâlnită ca simptom sau sindrom. Peste 90% din populaţia adultă prezintă în antecedente una sau mai multe crize de cefalee. Cefaleea este mai frecventă la sexul feminin. Linet şi colab. (1989) arată că, dintr-un lot de tineri adulţi, cu cefalee persistentă 4 săptămâni, 76% au fost femei.

În 1992, Cedric M. Smith şi colab. propun următoarea clasificare clinică a cefaleelor:

I. Migrena

A. Migrena cefalalgică:

- migrena clasică (cu aură);
- migrena comună (fără aură);
- migrena oftalmologică şi hemiplegică;
- migrena de arteră bazilară;
- alte tipuri (fără cefalee sau cu crize acute dureroase la nivel abdominal sau cu alte localizări).

B. Migrena declanşată de factori predispozanţi sau prin mecanisme similare:

- familială;
- stresul sau la sfârşitul unui stres;
- modificări ale glicemiei, postul;
- factorul hormonal - premenstrual, mult mai frecvent decât în alte momente ale ciclului menstrual;
- dormitul prea îndelungat;
- factori legaţi de dietă - alimentele bogate în tiramină, ciocolata, nucile, sucurile de citrice, brînza veche;
- depresia;
- panica, tulburările anxioase;
- băuturile alcoolice, unele vinuri roşii;
- lumina soarelui;

Scanned with OKEN Scanner

- hipoxia;
- monoxidul de carbon;
- unele medicamente - nitroglicerina, marijuana, estrogenii, contraceptivele orale;
- întreruperea unor medicaţii şi fenomenul de "rebound": ergotamina, AINS, benzodiazepinele, I.M.A.O.;
- bolile de colagen;
- febra.

II. Cefaleea tensionantă (prin tensiune nervoasă, comună, cefaleea nediferenţiată cronică recurentă, contracţie musculară):

A. întâlnită la unii pacienţi care au migrenă;

B. datorată unor factori etiologici şi/sau predispozanţi:

- depresia;
- tulburări primare ale somnului (de exemplu, apneea de tip central sau periferic, în timpul somnului, cu perioade de hipoxie);
- panica şi tulburările anxioase;
- întreruperea administrării de cafeină;
- întreruperea administrării de benzodiazepine (după un tratament îndelungat cu aceste medicamente);
- stres-ul, factori emoţionali şi psihodinamici;
- osteoartrite cervicale;
- tensiunea musculară;
- disfuncţii ale articulaţiei temporo-mandibulare.

III. Cefaleea - sindrom:

- precipitată de băuturi alcoolice, histamină sau nitroglicerină;
- apare aproape exclusiv la bărbaţi (99,1%).

IV. Cefaleea de cauze diferite, fără leziuni structurale:

- stimulată de frig;
- declanşată de efortul fizic;
- cefalee asociată cu activitatea sexuală.

V. Cefaleea asociată cu traumatismele craniene

VI. Cefaleea asociată cu bolile vasculare

Scanned with OKEN Scanner

VII. Cefaleea asociată cu bolile intracraniene nevasculare

VIII. Cefaleea asociată cu administrarea unor substanţe sau întreruperea administrării lor

A. Cefaleea asociată cu utilizarea "acută" a unor substanţe sau expunerea la unele substanţe:

- cefaleea indusă de nitraţi sau nitriţi;
- cefaleea indusă de glutamatul monosodic;
- cefaleea indusă de alcool;
- cefaleea indusă de alte substanţe.

B. Cefaleea indusă de administrarea sau expunerea cronică la unele substanţe:

- cefaleea indusă de ergotamină;
- cefaleea prin abuz de analgezice;
- cefaleea indusă de alte substanţe.

C. Cefaleea prin întreruperea unor substanţe utilizate "acut":

- alcoolul;
- alte substanţe.

D. Cefaleea prin întreruperea unor substanţe utilizate "cronic":

- Ergotamina;
- Cafeina;
- sindromul de abstinenţă la narcotice;
- alte substanţe.

E. Cefaleea prin întreruperea unor substanţe, dar declanşată prin mecanisme necunoscute:

- contraceptive sau estrogeni;
- alte substanţe (cum ar fi benzodiazepinele).

IX. Cefaleea asociată cu infecţii neencefalice

X. Cefaleea asociată cu tulburări metabolice:

- hipoxia: - cefaleea la altitudine înaltă;
-cefaleea hipoxică (presiune joasă a mediului înconjurător, hipoxia prin boli pulmonare);
-cefaleea prin apnee în timpul somnului;
- hipercapnie;
- hipercapnie plus hipoxie;
- hipoglicemia;

Scanned with OKEN Scanner

- dializele;
- cefaleea legată de alte anomalii metabolice.

XI. Cefaleea sau durerea facială asociată cu boli ale craniului, gâtului, ochilor, nasului, sinusurilor, dinţilor, gurii sau cu alte boli ale altor structuri faciale sau craniene

XII. Nevralgii ale nervilor cranieni, dureri ale trunchiurilor nervoase şi dureri diferenţiate incluzând nevralgia de trigemen ("tic nervos")

XIII. Cefalei neclasificate

TRATAMENTUL CEFALEEI COMUNE

Prima intervenţie în tratamentul cefaleei comune, ca şi în tratamentul cefaleei migrenoase, este reprezentată de determinarea factorilor declanşatori şi predispozanţi.

Medicamente care ameliorează cefaleea sunt **antiinflamatoarele nesteroidiene** (AINS), cu cel mai "vechi" medicament utilizat în acest scop: acidul acetilsalicilic. Relativ recent au fost introduşi în terapia cefaleei agenţi noi, cum ar fi Ibuprofenul (ameliorează durerea în mai puţin de 15 minute) şi Acetaminofenul.

Unele preparate utilizate în terapia cefaleei comune sunt asocieri ale AINS cu cafeina: **Acetaminofen + cafeină**. Iniţial, includerea cafeinei în tratamentul cefaleei se pare că s-a datorat, cel puţin parţial, observaţiei că un factor declanşator al cefaleei este reprezentat de întreruperea sau reducerea consumului de cafea. Pe de altă parte, în mod paradoxal, cefaleea poate apare în timpul utilizării cronice a AINS. Cefaleea recurentă poate fi cauzată de utilizarea cronică a uneia din două clase majore de substanţe folosite în medicaţia cefaleei: AINS şi alcaloizii din ergot.

Scanned with OKEN Scanner

Se pot utiliza preparate combinate, care conţin **barbiturice** sau **codeină** sau medicamente **relaxante musculare.**

Fiecare din combinaţiile amintite mai sus pot fi hazardate. De exemplu, administrarea unei combinaţii conţinând acid acetilsalicilic la pacienţii cu astm, cu sensibilitate la aspirină, poate avea consecinţe fatale. În al doilea rând, barbituricele sau agenţii relaxanţi musculari au un potenţial relaxant la doze destul de mari pentru a determina efecte toxice. Pe scurt, cefaleea este o stare care cere tratament nu numai pentru ameliorarea imediată a simptomelor; ea necesită tratament îndelungat, combinat cu educaţia pacientului în ceea ce priveşte agenţii terapeutici care trebuie utilizaţi şi cei care sunt disponibili.

Cefaleea severă, acută, tensionantă sau de tip migrenă, poate fi ameliorată prin tratament cu opioizi; uneori, o terapie mult mai potrivită pentru cefaleea severă (indiferent de cauze) este administrarea i.v. de **Clorpromazină** sau **Proclorperazină.** Astfel de terapii sunt rezervate numai pacienţilor care prezintă cefalei severe, ce nu răspund la administrarea de preparate pe cale orală.

Prevenirea şi tratarea profilactică a cefaleei comune:

1. Obiectivul primar al tratamentului profilactic este identificarea comportamentelor, condiţiilor, situaţiilor, care servesc drept factori declanşatori sau predispozanţi pentru un pacient dat (vezi clasificarea după criterii clinice a cefaleelor).

2. Se pare că cel mai frecvent factor predispozant al cefaleei recurente este o tulburare psihică a afectivităţii: depresiunea. În acest context, farmacoterapia de primă linie a cefaleei comune este un antidepresiv. Cel mai frecvent utilizat este un antidepresiv triciclic, cum ar fi Amitriptilina sau Imipramina.

3. ţinând cont de asocierea cu cefaleea a unor tulburări de somn şi a "bolilor afective", a panicii, tulburărilor anxioase şi a abuzului de substanţe, incluzând administrarea cronică a substanţelor analgezice, toţi pacienţii cu cefalei recurente trebuie să

Scanned with OKEN Scanner

beneficieze, pe cât posibil, de un diagnostic etiologic şi tratament etiologic (vezi clasificarea după criterii clinice a cefaleelor).

TRATAMENTUL MIGRENEI

1. Terapia iniţială pentru cefaleele migrenoase este reprezentată de medicamente utilizate în mod obişnuit pentru cefaleele comune:

* **Acid acetilsalicilic;**
* **Acetaminofen;**
* **Ibuprofen;**
* **Naproxen**

date singure sau împreună cu cafeina.

Există impresia clinică, că tratamentul migrenei ar trebui început în timpul atacului migrenos (în timpul crizei).

2. Alcaloizii din ergot

* **Ergotamina** administrată p.o., sublingual, prin inhalaţii, pe cale rectală sau i.m. (în preparate frecvent combinate cu cafeina, pentru creşterea efectelor). Se folosesc preparate cu Tartrat de Ergotamină (Ergomar®, Ergostat®), care se prezintă sub formă de tablete de 2 mg, cu administrare sublinguală şi sub formă de soluţie pentru aerosoli (9 mg/ml; 0,36 mg/doză). Preparatul românesc Cofedol$^{(+)}$ se prezintă sub formă de drajeuri cu 1 mg Tartrat de Ergotamină şi 100 mg Cafeină. La primele simptome ale crizei migrenoase, se administrează 2 drajeuri, la nevoie repetându-se doza din 1/2 în 1/2 de oră (maximum: 6 drajeuri/criză şi 10 drajeuri/zi). La copii, se pot administra maximum 3 drajeuri/criză şi 5 drajeuri/zi.

* **Mesilatul de dihidroergotamină** (D.H.E. 45®) se administrează injectabil, pe cale exclusiv i.m. sau subcutanată. Utilizarea combinată a **Metoclopramidei** pe cale i.v., urmată de dihidroergotamină,

Scanned with OKEN Scanner

pare să fie un tratament eficient pentru migrena cronică, rebelă la tratament.

* **Ergonovina** administrată pe cale orală este mai puţin eficientă decât Ergotamina, dar scade greţurile şi vărsăturile.

Alcaloizii din ergot acţionează probabil printr-o combinaţie a vasoconstricţiei directe cu antagonismul pe receptorii specifici serotoninici şi modificarea agregării plachetare. Dar pot contribui şi alte sisteme neuroefectoare: norepinefrina, PG sau dopamina.
Dihidroergotamina poate fi administrată i.m. sau i.v. dacă voma urmează după administrarea orală sau alte căi de administrare.
Ergonovina şi Dihidroergotamina pot fi mai bine tolerate decât ergotamina, dar experimentul clinic nu dă rezultate semnificative în această direcţie.

Utilizarea cronnică a alcaloizilor din ergot trebuie însoţită de o bună educaţie a pacienţilor.

Preparatele cu ergotamină prezintă următoarele efecte secundare: greţuri, vărsături, crampe abdominale, diaree, contracţii uterine dureroase, vasoconstricţie, frisoane, amorţeli şi furnicături în degete şi membrele inferioare. Dozele mari determină: sete, confuzie, halucinaţie şi inconştienţă, gangrena extremităţilor, boli cardiace valvulare. Alcaloizii din ergot au o istorie cunoscută de agenţi care au determinat intoxicaţii şi halucinaţii în masă.

O altă problemă legată de utilizarea ergotaminei este reprezentată de "cefaleea de rebound" care apare la persoane ce folosesc ergotamina ca tratament de bază. Acest aspect poate fi înlăturat, dacă se administrează ergotamina la 2 zile interval.

Unii dintre alcaloizii din ergot, dintre care face parte ergotamina, sunt contraindicaţi în: sarcină, HTA, bolile vasculare ocluzive, bolile hepatice şi renale.

3. Alte medicamente utilizate în tratamentul crizelor de migrenă:
* Fenotiazine: **Clorpromazina** şi **Proclorpromazina** se administrează i.v., în crizele de migrenă care nu cedează la alte medicamente.

Scanned with OKEN Scanner

* Blocantele selective α-adrenergice, de tipul **Isometheptene mucate** (Midrin®) nu au fost studiate în detaliu. Prezintă efecte secundare: somnolenţă, greţuri, vărsături.
* ß-blocantele (**Propranololul**) este utilizat în timpul crizelor migrenoase, dar mai frecvent în scop profilactic. De notat că proprano-lolul este contraindicat în asociere cu ergotamina.
* Blocanţi de canale de calciu: **Verapamil**, i.v., 5-10 mg.

4. Pentru cazurile cu greţuri şi vărsături severe, se utilizează cu succes **Metoclopramida**, antagonist dopaminergic central, antagonist al receptorilor 5-HT_3 din aria postrema a SNC, având în plus proprietăţi cholinomimetice.

5. Analogi serotoninici: **Sumatriptan** este agonist al receptorilor 5-HT_{1d}, eficient în tratamentul migrenei acute şi criza migrenoasă.

TRATAMENTUL CEFALEEI SINDROM

1. Tratamentul profilactic.
2. În criză se utilizează Dihidroergotamină, i.m..
3. Inhalare de oxigen 100 %, 8-10 litri/min, 5-10 min (eficientă în 50-70 % din cazuri).

Tratamentul profilactic al sindroamelor migrenoase

1. Terapia de elecţie constă în administrarea cronică de **Propranolol** (ß-blocant).

2. Se administrează cronic **AINS** (de exemplu, 325 mg acid acetil salicilic/zi).

3. Se mai pot utiliza blocante ale canalelor de calciu:

Scanned with OKEN Scanner

* **Verapamil;**
* **Ciproheptadină** (antagonist al receptorului 5-HT şi probabil blocant al receptorului histaminic H_1);
* derivaţi din ergot: **Ergotamina;**
* antidepresive triciclice: **Amitriptilina;**
* neurosimpaticolitice predominent centrale: **Clonidina,** în doze foarte mici;
* alcaloizi din ergot: **Methysergid** (Sansert®), 2 mg/tabletă; este antiserotoninic 5-HT_2, slab agonist α-adrenergic şi slab agonist dopaminergic;
* alte ß-blocante;
* remedii vegetale pentru prevenirea migrenei, dar acestea nu au fost incluse încă în preparate standardizate.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL ASTMULUI BRONŞIC

În terapia astmului bronşic se folosesc următoarele grupe de medicamente:

I. Cromolyn sodic (Cromoglicat sodic®, Intal®).

Are numai valoare profilactică.

Este o sare stabilă, dar foarte insolubilă. O singură doză (2-4 mg, prin inhalaţie), inhibă eficient atât acţiunea antigenelor (Ag), cât şi mecanismele declanşate de acestea. Utilizarea cronică (2-4 mg x 4/zi) poate scădea nivelul reactivităţii bronşice. Totuşi, medicamentul nu are efect pe tonusul musculaturii netede şi nu este eficient în tratamentul bronhospasmului astmatic.

Cromolyn-ul este slab absorbit din tractul gastro-intestinal. În astm el este folosit local, prin inhalaţia unei pulberi fine sau soluţii cu aerosoli. Când se administrează pe cale inhalatorie sau orală, este absorbit mai puţin de 10 % şi cea mai mare parte este excretat nemodificat.

Mecanism de acţiune

Cromolyn-ul previne eliberarea histaminei şi a altor mediatori ai anafilaxiei, eliberare indusă de Ag, din mastocitele sensibilizate, probabil prin blocarea influxului transmembranar al Ca^{2+} provocat de interacţiunea IgE-Ag pe suprafaţa mastocitului. Acest efect inhibitor pare să fie selectiv, specific pentru IgE şi pentru mastocite, deoarece Cromolyn-ul are un efect inhibitor minim asupra eliberării mediatorilor din bazofile sau asupra degranulării mediate de IgG, la nivelul mastocitelor.

Prezintă şi specificitate de acţiune pe organ, deoarece Cromolyn-ul inhibă anafilaxia pulmonară la om şi la primate, dar nu şi pe cea cutanată. Cercetări experimentale sugerează că acest medi-

Scanned with OKEN Scanner

cament poate inhiba fosfodiesteraza, crescând astfel concentraţia AMPc intracelular, şi că el poate altera căile prin care sistemul nervos influenţează tonusul musculaturii netede.

Mod de administrare. Doze.

- 20 mg x 4/zi (inhalaţii);
- soluţii pentru aerosoli 1 %.

Se asociază în inhalaţii cu $ß_2$-agonişti (care se inhalează înainte de Cromolyn).

Reacţii adverse (rare):

- dermatite reversibile;
- miozite;
- gastro-enterite;
- infiltrate pulmonare cu eozinofile.

II. Metilxantine

Sunt cunoscute trei importante metilxantine:

- Teofilina: 1,3-dimetil-xantina
- Teobromina: 3,7-dimetil-xantina
- Cafeina: 1,3,7-trimetil-xantina.

Teofilina este folosită în tratamentul astmului bronşic. Ea este cel mai mult utilizată în terapie sub forma complexului Aminophylline (Teofilina-etilendiamina).

Un analog sintetic al Teofilinei, Difilina, are acţiune mai slabă şi de durată mai scurtă decât Teofilina. Metaboliţii Teofilinei, xantine dimetilate parţial, sunt eliminaţi prin urină.

Mecanism de acţiune:

La concentraţii mari, "in vitro", Teofilina inhibă fosfo-diesteraza. Această acţiune determină creşterea AMPc intracelular. Acest efect ar putea explica stimularea cardiacă şi relaxarea musculaturii netede. Nu se cunoaşte însă cu certitudine dacă "in vivo" se pot atinge concentraţii atât de mari, pentru a putea inhiba fosfodiesteraza. Un alt mecanism propus este acela al inhibării receptorilor pen-

Scanned with OKEN Scanner

tru adenozină, de la suprafaţa membranelor celulare. Aceşti receptori modulează activitatea adenilat-ciclazei, iar adenozina produce contracţia musculaturii netede bronşice şi creşte eliberarea de histamină din mastocitele pulmonare. Aceste efecte sunt antagonizate de Teofilină.

Efectele farmacodinamice sunt prezentate în capitolul "Substanţe cu acţiune pe musculatura netedă".

Efecte adverse:

- anorexie, gastralgii, greţuri, vărsături (după administrarea orală);
- palpitaţii, tahicardie (mai ales după administrarea parenterală);
- nelinişte, insomnie (eventual, nu se administrează seara);
- cefalee;
- rareori, reacţii alergice.

La copii, dozele mari pot provoca vărsături, hematemeză, poliurie, agitaţie, somnolenţă, tremor, convulsii (urmate, uneori, de deficite neurologice), colaps.

Injectarea i.v. rapidă poate determina congestia pielii, cefalee, ameţeli, palpitaţii, aritmii severe, dureri precordiale, nelinişte, convulsii, colaps.

Administrarea i.m. este dureroasă.

Contraindicaţii:

- alergii la metilxantine;
- epilepsie;
- tahicardie;
- infarct miocardic acut.

Ulcerul gastro-duodenal este o contraindicaţie relativă. Teofilina se administrează cu prudenţă în următoarele situaţii:

- iritaţii sau hemoragii ale mucoasei gastro-intestinale;
- HTA sau hipotensiune arterială;
- afecţiuni cardiace;
- afecţiuni hepatice;
- la hipertiroidieni;
- la persoanele în vârstă şi la copiii mici.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Se folosesc următoarele preparate:

* **Aminofilina** (86 % Teofilina);
* **Oxtrifilina** (64 % Teofilina).

Se utilizează:

- sub formă de soluţie injectabilă (i.v. lent, în 20 minute);
- pe cale orală (iniţial 3-4 mg/kgc, în 6 ore);
- supozitoare, clisme.

Tabletele de Aminofilină (Aminophylline®, Miofilin(+)) conţin 100 mg şi 200 mg de substanţă activă. Soluţia apoasă injectabilă conţine 250 mg Aminofilină/10 ml, condiţionată în fiole de 10 ml. Soluţia pentru administrare pe cale rectală conţine 300 mg/5 ml.

Dozele utilizate sunt:

- la adulţi: 100 mg x 3/zi, crescând progresiv doza cu câte 100 mg la 3 zile, până la 400 mg x 3/zi. În administrarea i.v. se injectează iniţial 5-6 mg/kgc, bolnavul fiind în decubit dorsal. Se continuă cu o perfuzie i.v., cu 0,2-0,7 mg/kgc/oră.
- la copii: 4-5 mg/kgc x 3/zi, pe cale orală.

Cele mai multe preparate sunt bine absorbite la nivelul tractusului gastro-intestinal. Absorbţia nu este afectată de mâncare.

Absorbţia Teofilinei din supozitoare la nivelul mucoasei rectale este, totuşi, discutabilă. De aceea, aceste preparate se utilizează numai în condiţii speciale, când nu există altă posibilitate de administrare.

Interacţiuni:

- Efedrina creşte riscul reacţiilor adverse.
- Dozele de Teofilină trebuie reduse, dacă se face un tratament asociat cu: Eritromicină, Clindamicină, Tiabendazol, Alopurinol, Isoprenalină, medicamente estro-progestative, deoarece acestea îi scad eliminarea.

De asemenea, se scad dozele de Teofilină în infecţiile virale, bolile hepatice şi insuficienţa cardiacă.

Scanned with OKEN Scanner

- Barbituricele, Fenitoina, Carbamazepina, Sulfinpirazona şi Rifampicina favorizează matabolizarea Teofilinei şi, de aceea, în tratamente asociate, este necesară creşterea dozelor de Teofilină.

- Băuturile alcoolice şi fumatul favorizează metabolizarea Teofilinei.

- Teofilina creşte eliminarea Litiului şi antagonizează efectele Propranololului.

III. Agenţi simpaticomimetici

1. Agenţi neselectivi α şi ß

* **Epinefrina:** are efect rapid prin injectare s.c., 0,4 ml din soluţia 1/1000 sau micro-aerosoli; concentraţia6 maximă se realizează la 15 minute şi persistă 60-90 minute.
* **Efedrina:** se administrează oral (tablete sau capsule a câte 25-50 mg), are durată crescută de acţiune şi efect prin mecanism central.

2. Substanţe ß-stimulante

2.1. Substanţe neselective ($ß_1$, $ß_2$):

* **Isoproterenolul:**
  - se administrează sub formă de microaerosoli (80-120 g/doză);
  - determină bronhodilataţie în 5 minute;
  - determină efecte secundare cardiace: tahicardie, aritmii;
  - durata acţiunii este de 60-90 minute.

2.2. Stimulante $ß_2$-selective:

* **Metaproterenol** (Alupent®), tablete de 20 mg
* **Albuterol** (Ventolin®)
* **Bitolterol** (Tornalate®)
* **Terbutalina** (Bricanyl®), tablete de 5 mg. Se administrează câte 1 tb x 3/zi sau în injecţii s.c.

Scanned with OKEN Scanner

În general, $ß_2$-selectivele se administrează sub formă de inhalaţii sau aerosoli.

IV. Antagonişti muscarinici

Frunzele de *Datura stramonium* au fost folosite în tratamentul astmului de sute de ani. Interesul pentru agenţii antimuscarinici a crescut recent, după demonstrarea importanţei nervilor vagi în răspunsurile bronhospastice la animalele de laborator şi prin dezvoltarea unui puternic agent antimuscarinic care este slab absorbit după administrare sub formă de aerosoli la nivelul căilor aeriene şi care nu determină efecte sistemice asemănătoare cu efectele sistemice ale Atropinei: Ipratropium.

Mecanism de acţiune:

Antagoniştii muscarinici inhibă competitiv efectele Ach la nivelul receptorilor muscarinici. La nivelul căilor aeriene, Ach este eliberată din terminaţiile eferente ale nervilor vagi şi antagoniştii muscarinici pot efectiv bloca contracţia muşchilor netezi ai căilor aeriene şi creşterea secreţiei de mucus.

Utilizare clinică:

* **Bromura de Ipratropium** (Atrovent®), derivat de amoniu cuaternar al Atropinei, administrată în aerosoli, este puţin absorbită şi nu determină efecte pe SNC. Creşte însă vâscozitatea secreţiei bronşice (efect secundar dezavantajos).
* **Sulfat de Atropină**, sub formă de aerosoli (în general părăsiţi, pentru că determină efectele adverse cunoscute ale Atropinei).

V. Corticosteroizi

Sunt utilizaţi în tratamentul astmului din 1950.

Scanned with OKEN Scanner

Produc o creştere marcată a diametrului căilor aeriene la pacienţi astmatici. Ei activează macrocortina, enzimă ce inhibă atât sinteza PG, cât şi a LT.

Tratamentul prezintă următoarele caracteristici:

- începe cu o doză orală de 30-60 mg Prednison/zi sau 1g/kgc Metilprednisolone i.v., la 6 ore interval;
- doza se scade gradat;
- la unii pacienţi, terapia poate fi discontinuă: la 7-10 zile (pentru a scădea efectele secundare ale terapiei);
- se prezintă sub formă de aerosoli (scad efectele secundare ale terapiei sistemice).

Utilizare clinică:

* **Beclomethasone** (Beclovent®, Vanceril®): aerosoli, 42 g/doză, într-un rezervor cu 200 de doze.
* **Dexamethasone**: 84 g/doză, rezervor cu 170 doze.
* **Flunisolid** (Aero Bid®): 250 g/doză, rezervor cu 50 doze.
* **Triamcinolon-acetonid** (Azmacort®): 100 g/doză, rezervor cu 240 doze.

VI. Blocanţi ai influxului de calciu

Rezultatele terapiei sunt discutabile.

Nifedipina şi Verapamilul inhibă îngustarea căilor aeriene produsă de variaţi stimuli. Nifedipina se administrează sublingual, iar Verapamilul inhalator. Au efect semnificativ pe diametrul căilor aeriene, inhibă bronhoconstricţia produsă prin efort, hiperventilaţie sau inhalare de Ag.

VII. Antihistaminice anti-H_1

Ketotifenul

Mecanism de acţiune:

- blochează receptorii H_1;

Scanned with OKEN Scanner

- inhibă reacţiile bronhoconstrictoare acute la PAF şi hiperreactivitatea căilor aeriene provocate de PAF;
- inhibă acumularea de eozinofile în căile aeriene, provocată de PAF;
- inhibă eliberarea histaminei şi LT;
- antagonizează LT;
- anihilează şi previne tahifilaxia la Isoprenalină.

Farmacocinetică:

Absorbţia este aproximativ completă.

Biodisponibilitatea este de aproximativ 50 % (efectul primului pasaj hepatic).

Concentraţia maximă în plasmă se atinge în 2-4 ore.

Fixarea pe proteinele plasmatice este de 75 %.

Eliminarea e bifazică: o parte în 3-5 ore, iar a doua parte în 21 ore.

Excreţia este renală, în 48 ore, cu o proporţie de 1 % nemodificată şi 70 % sub formă de metaboliţi (Ketotifen-N-glucuronid).

Indicaţii:

- astm bronşic (toate formele);
- bronşită alergică;
- febră de fîn;
- alergii multisistemice;
- rinită alergică;
- reacţii cutanate alergice.

Nu este eficient în oprirea crizelor de astm declanşate.

Contraindicaţii: - sarcină.

Efecte secundare:

- la început determină sedare, uscarea gurii, uşoare ameţeli;
- uneori, scădere ponderală.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

* **Ketotifen** (Zaditen®), se prezintă sub formă de capsule de 1 mg, tablete de 1 mg sau sirop (1 ml = 0,2 mg). Nu dilată bronşiile.

Scanned with OKEN Scanner

Doze: 1 capsulă(tabletă) x 2/zi, dimineaţa şi seara.
La copii, se administrează 1/2 din doza adultului.

Precauţii:
- nu se întrerupe brusc tratamentul;
- atenţie la activităţile de fineţe (produce sedare);
- uneori scade numărul trombocitelor (scădere reversibilă), când se asociază cu antidiabetice orale.

Interacţiuni: potenţează efectul sedativelor hipnotice, altor antihistaminice şi alcoolului.

Scanned with OKEN Scanner

FARMACOLOGIA APARATULUI CARDIO-VASCULAR

TONICE CARDIACE

Tonicele cardiace sunt substanţe care îmbunătăţesc activitatea cardiacă, prin influenţarea tuturor funcţiilor inimii şi, în primul rând, funcţia de contracţie, pe care o cresc. Aceste proprietăţi le fac utile în insuficienţa cardiacă şi alte afecţiuni cardio-vasculare.

Structură chimică. Origine.

Molecula cu acţiune tonicardiacă are o structură glicozidică, formată din 2 părţi: aglicon (genină) şi oză (1-4 molecule de zahăr). Formula generală a glicozizilor este următoarea (fig. 89):

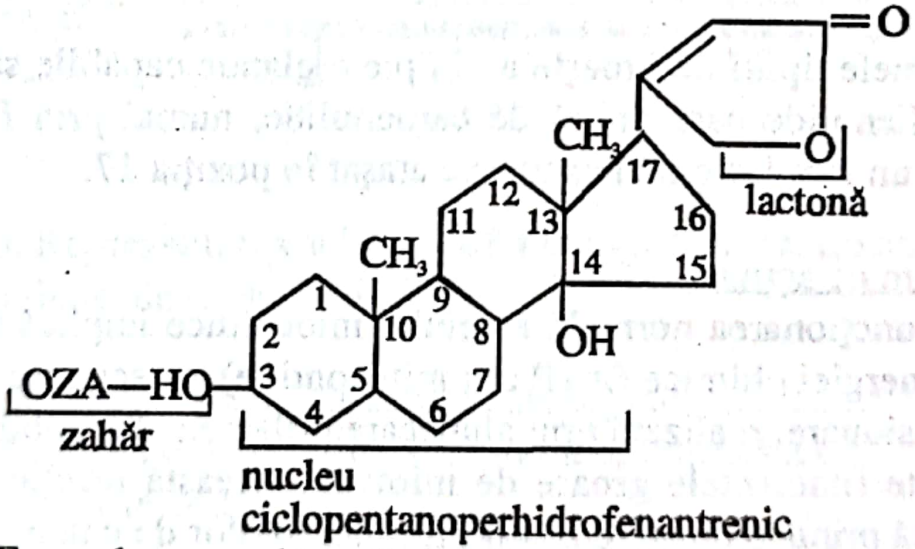


Fig. 89. Formula generală a glicozizilor cardiotonici

Agliconul prezintă în structura sa un nucleu ciclopentano-perhidro-fenantrenic, un steroid asemănător acizilor biliari, hormonilor sexuali, corticosteroizilor. La C_{17} este ataşat un inel lactonic nesaturat, responsabil de acţiunea farmacodinamică: saturarea sau deschiderea inelului, duce la pierderea acţiunilor farmacodinamice.

Scanned with OKEN Scanner

La C_3 este legat un "OH", puternic reactiv; de acesta este legat zahărul, cu rol în solubilitatea moleculei în apă, în absorbţie, transport şi specificitatea de acţiune. Prin acest grup OH, reacţia aglikonului cu acizi organici, zaharuri, xantine, etc., a permis obţinerea produşilor de semisinteză.

Sursa de obţinere a glicozizilor cardiotonici o constituie o serie de droguri vegetale: frunzele de *Digitalis purpurea* (degeţel roşu) şi *Digitalis lanata* (degeţel lânos), plante ce cresc în zonele temperate ale Europei şi Asiei şi seminţele de *Strophantus kombé* şi *Strophantus gratus*, ce cresc în Africa. Adeseori, în loc de tonicardiace, se foloseşte termenul de digitalice.

Frunzele de digitalis sunt folosite înca din 1250 de către medicii din ţara Galilor, iar în 1542, Fuxius numeşte planta Digitalis purpurea. În 1785, Withering a descris-o detaliat şi a indicat-o în hidropizie, iar în 1799 , Ferriar îi precizează acţiunea principală pe cord şi secundară diuretică. Strofantusul a fost descris ca având acţiune asemănătoare digitalei, de către Fraser, în 1890.

Din aceste droguri s-au extras mai mulţi glicozizi, care se diferenţiază între ei prin numărul de radicali "OH" şi prin zahărul de care se leagă.

Unele tipuri de broaşte au în piele glande capabile să producă bufadienolide care diferă de cardenolide, numai prin faptul că prezintă un lanţ lactonic hexameric ataşat în poziţia 17.

Mecanism de acţiune

Funcţionarea normală a celulei miocardice implică transformarea energiei chimice (ATP din mitocondrie), în scurtare mecanică şi tensionare, realizată prin alunecarea filamentelor subţiri de actină peste filamentele groase de miozină. Această reacţie este determinată printr-o creştere a concentraţiei ionilor de calciu liberi, în vecinătatea actinei. Acest Ca^{2+} este eliberat din prelungirile cisternei reticulului sarcoplasmic, organite care sechestrează calciul în timpul relaxării. Eliberarea calciului din depozit este legată de activitatea electrică a membranei (excitare), prin "calciul declanşator", care intră prin canalele membranare de Ca^{2+} şi, astfel, cuplează excitaţia cu contracţia. Îndepărtarea calciului în exces impune schim-

bul său cu sodiul prin membrana celulară şi, probabil, şi activarea "pompei" de Na^+ (fig. 90).

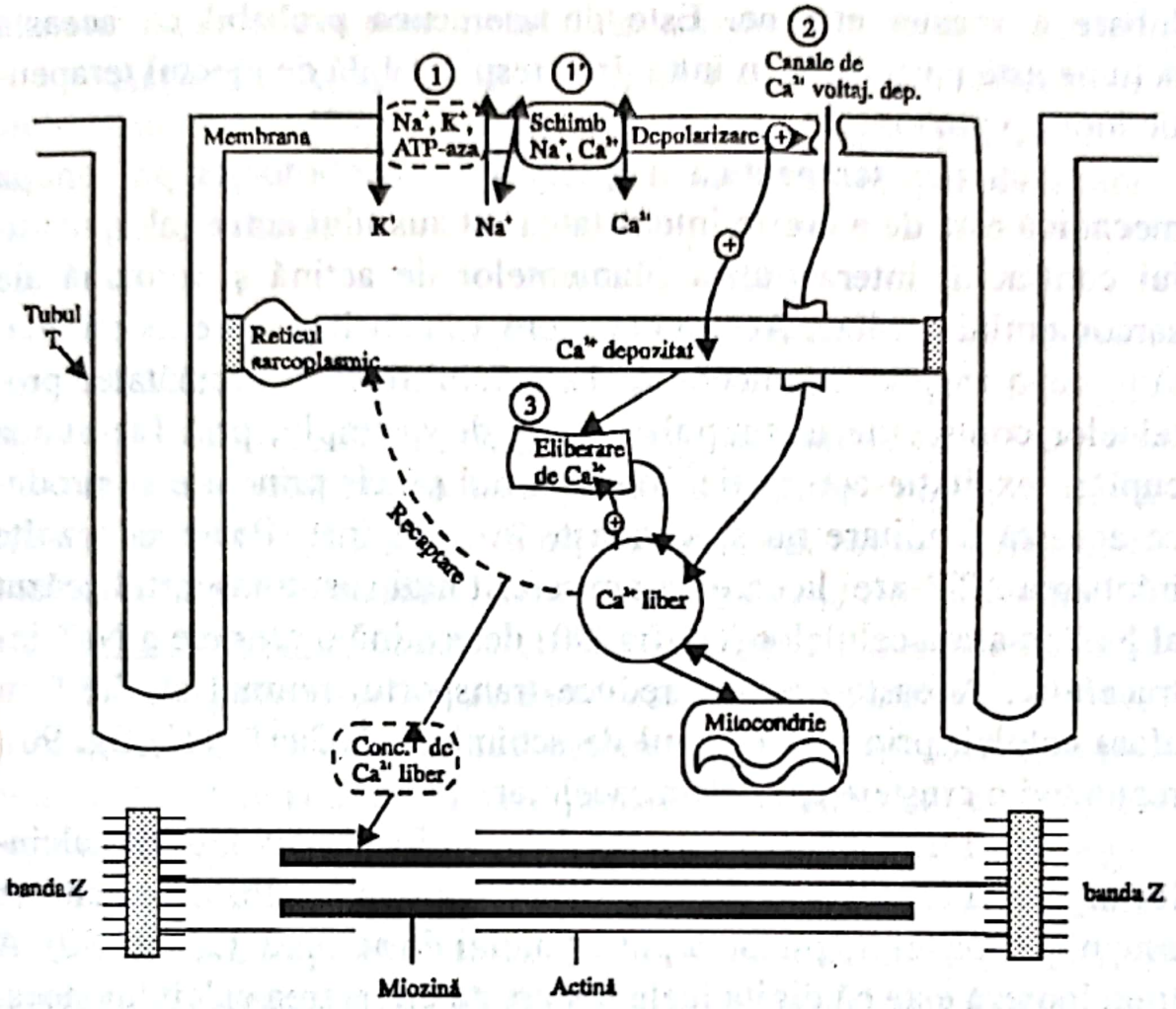


Fig. 90. Reprezentarea schematică a unui sarcomer. Locurile posibile de acţiune ale digitalicelor.

Posibilele locuri de acţiune ale digitalicelor sunt:

1. Na^+,K^+-ATP-aza ("pompa de sodiu"), împreună cu:
1'. schimburile de Na^+/Ca^{2+};
2. canalul ionic permeabil pentru Ca^{2+};
3. reticulul sarcoplasmic.

La nivel molecular, glicozizii cardiotonici inhibă Na^+,K^+-ATP-aza, enzimă legată de membrană, asociată cu "pompa de sodiu". Concentraţii foarte mici din aceste medicamente, uneori, pot stimula enzima. Dacă "pompa de Na^+" este necesară pentru

menţinerea normală a potenţialului de repaus la cele mai multe celule excitabile, este în general recunoscut faptul că, cel puţin o parte a toxicităţii digitalicelor este determinată prin acţiunea de inhibare a acestei enzime. Este de asemenea probabil că această acţiune este parţial sau în întregime responsabilă de efectul terapeutic inotrop pozitiv.

Acţiunea terapeutică a glicozizilor cardiotonici pe funcţia mecanică este de a creşte intensitatea "status-ului activ" al aparatului contractil: interacţiunea filamentelor de actină şi miozină ale sarcomerului cardiac. Această creştere a intensităţii este determinată printr-o creştere a concentraţiei calciului liber în vecinătatea proteinelor contractile în timpul sistolei, de exemplu, prin facilitarea cuplării excitaţie-contracţie. Mecanismul precis prin care se produce această facilitare nu se cunoaşte în întregime. Poate să rezulte inhibarea ATP-azei la care ne-am referit mai sus; transportul scăzut al Na^+ în afara celulelor ((1)-fig. 90) determină o creştere a Na^+ intracelular. Această creştere reduce transportul normal al Ca^{2+} în afara celulei, prin mecanismul de schimb Na^+/Ca^{2+} ((1')-fig. 90), rezultând o creştere a Ca^{2+} intracelular.

Un al doilea mecanism posibil este facilitarea intrării calciului în celulă prin poarta voltaj-dependentă a canalelor de calciu, în timpul perioadei de platou a potenţialului de acţiune ((2)-fig. 90). A treia ipoteză este că digitalicele pot creşte eliberarea calciului stocat în reticulul sarcoplasmic ((3)-fig. 90).

Este posibil ca toate cele 3 mecanisme să intervină în realizarea acţiunii digitalicelor.

Rezultă clar că acţiunea terapeutică, în urma administrării în doze terapeutice a glicozidului cardiac, este o creştere distinctă a contractilităţii cardiace.

Efecte electrice

Digitalicele determină un amestec de efecte directe şi indirecte pe cord.

- Acţiunile directe pe membrana celulelor cardiace urmează o progresie definită, astfel: o precoce şi scurtă prelungire a potenţialului de acţiune, cu o creştere a rezistenţei membranare, urmată de o perioadă de scurtare a potenţialului de acţiune (în special, faza de platou), asociată cu o scădere a rezistenţei membranare.

Scanned with OKEN Scanner

Această scădere a rezistenţei membranare este probabil rezultatul creşterii calciului intracelular, despre care se ştie că determină o creştere a conductanţei membranare de potasiu. Acest ultim schimb ar determina scurtarea potenţialului de acţiune.

- Acţiunile indirecte ale glicozizilor cardiotonici asupra cordului implică SNV şi apar la doze terapeutice şi la doze toxice. Predomină, într-o proporţie relativ mică, efecte parasimpaticomimetice, la doze terapeutice.

Pentru a-şi exercita acţiunea, glicozizii cardiotonici trebuie să se acumuleze la nivelul miocardului într-o anumită cantitate, să atingă aşa-numita concentraţie prag, necesară compensării insuficienţei cardiace. Această concentraţie se poate atinge rapid, pentru a obţine efectele terapeutice cât mai precoce, prin administrarea unei doze mari, într-un timp scurt, numită doză de atac. Se continuă apoi cu doza de întreţinere (cantitatea necesară pentru menţinerea concentraţiei sanguine active). Această doză corespunde cantităţii de glicozid eliminată zilnic. Pentru determinarea acestei doze este necesară cunoaşterea cantităţii ce reprezintă concentraţia prag şi proporţia de eliminare. Astfel, dacă pragul de compensare (concentraţia prag) este atins la cantitatea X şi proporţia de eliminare este de 20 %, doza de întreţinere este 20 % din X, adică X/5. Se va avea în vedere însă şi reactivitatea subiectului, tratamentul trebuind să fie strict individualizat. Administrarea repetată a digitalicelor, mai ales cele cu acţiune lungă, fără a ţine seama de parametrii indicaţi, prezintă între altele şi pericolul supradozării sau hiperacumulării, cu apariţia fenomenelor toxice. Indicele terapeutic al digitalicelor este foarte mic, pragul de toxicitate fiind foarte apropiat de pragul de compensare (DE_{99}=DT_{50}).

Efecte farmacodinamice:

Digitalicele exercită acţiuni cardiace (principale) şi acţiuni extracardiace.

1. Acţiuni cardiace:

a. Acţiune inotropă pozitivă (cresc forţa de contracţie a inimii). Cresc viteza de contracţie (care, în insuficienţa cardiacă, este micşorată), determină scurtarea duratei sistolei şi alungirea diastolei, favorizând o hrănire mai bună a miocardului. Creşte debitul-

bătaie şi debitul-minut, scade volumul rezidual sistolic (se produce o golire mai bună a inimii) şi este permisă o umplere mai bună (dilataţia inimii este redusă). Scăderea volumului ventricular şi a frecvenţei contracţiilor permite un randament crescut, cu un consum de oxigen scăzut.

b. Acţiune tonotropă pozitivă, consecinţă a reducerii volumului cordului şi a consumului de oxigen, contribuind la creşterea puterii contractile şi a debitului-bătaie.

Efectele inotrop şi tonotrop pozitive sânt traduse electrocardiografic prin micşorarea intervalului Q-T (scurtează sistola ventriculară), deprimarea segmentului S-T şi micşorarea sau inversarea undei T (ca rezultat al acţiunii asupra fazei de repolarizare).

c. Acţiune cronotropă negativă (scad frecvenţa ritmului cardiac) prin deprimarea automatismului nodulului sino-atrial. Acest efect se produce printr-o acţiune predominent vagală (creşte răspunsul pace-makerului la acetilcholină şi scade răspunsul la acţiunea simpaticului şi adrenalinei). Acest efect poate fi suprimat prin Atropină. La doze mari, intervine şi o componentă miocardică directă. Rărirea ritmului cardiac se datorează, în bună parte şi suprimării reflexului tahicardizant, în urma scăderii presiunii venoase.

d. Acţiune dromotropă negativă (este încetinită conducerea atrio-ventriculară), iar perioada refractară a nodulului atrio-ventricular este alungită. Efectele sunt datorate, în cea mai mare parte, unei acţiuni directe şi mai puţin unei componente vegetative, de stimulare vagală şi inhibiţie simpatică. Pe electrocardiogramă (ECG) apare prelungirea intervalului P-R. Dacă acţiunea este prea intensă, poate produce un bloc atrio-ventricular parţial sau total.

e. Acţiune batmotropă pozitivă (creşte excitabilitatea miocardului). Rezultatul acestor acţiuni este variabil în funcţie de doză. La doze terapeutice, îmbunătăţirea condiţiilor de lucru ale inimii determină, indirect, o scădere a excitabilităţii miocardice crescute patologic, mascând acţiunea directă de creştere a excitabilităţii. La doze mari, digitalicele determină extrasistole ventriculare, bigeminism, tahicardie ventriculară şi chiar fibrilaţie ventriculară.

Aceste acţiuni asupra conductibilităţii şi excitabilităţii justifică rezultatele bune ale utilizărilor digitalicelor în tratamentul fibrilaţiei şi flutterului atrial.

Scanned with OKEN Scanner

În fibrilaţia atrială se emit 400-600 impulsuri/minut, heterotope, iar ventriculul se contractă complet neregulat, pentru că nu poate primi mai mult de 270 impulsuri/minut. Tonicardiacele fac să ajungă un număr mai mic de impulsuri atriale care să determine unde de depolarizare, propagate către ventricul şi alungesc perioada refractară a sistemului de transmisie atrio-ventricular.

În flutterul atrial, în care aritmia atrială (200-400 contracţii pe minut) determină un răspuns ventricular regulat, în funcţie de gradul şi intensitatea blocului coexistent (1:1, 2:1, 3:1), se produce o rărire a ritmului ventricular. Adeseori, datorită scurtării perioadei refractare a miocardului contractil, se transformă în fibrilaţie şi la întreruperea digitalicelor se poate restabili ritmul sinusal.

2. Acţiuni extracardiace:

a. Efecte vasculare:

La subiecţii normali, administrarea i.v. bruscă a unor tonicardiace produce creşterea rezistenţei vasculare periferice şi creşterea presiunii arteriale; la administrarea lentă aceste efecte sunt foarte slabe sau absente.

În insuficienţa cardiacă, digitalicele cresc presiunea sistolică, prin creşterea debitului cardiac, iar presiunea diastolică scade, prin reducerea rezistenţei vasculare periferice care era crescută în urma vasoconstricţiei reflexe, compensatorii. Important este faptul că în insuficienţa cardiacă, indiferent de starea în care se găseşte presiunea arterială (crescută sau scăzută), sub influenţa tonicelor cardiace, este normalizată. Mecanismul nu este bine precizat dar sigur este rezultanta interacţiunii dintre efectele cardiace şi extracardiace ale acestor medicamente.

La nivelul coronarelor, dozele terapeutice au influenţă redusă, dozele mari, însă sau injectarea i.v. rapidă, produc vasoconstricţie; acest fapt impune prudenţă, la bolnavii cu cardiopatie ischemică.

b. Efectul diuretic

Acţiunea diuretică se exercită predominant indirect şi numai la bolnavii decompensaţi, cu edeme. Ca urmare a creşterii debitului cardiac, creşte debitul de filtrare glomerulară, mobilizând lichidul de stază din ţesuturi şi, secundar, este inhibată reabsorbţia tubulară de sodiu, cu reducerea hiperaldosteronismului.

Scanned with OKEN Scanner

Efecte adverse

Survin prin cumulare sau hipercumulare, după doza de întreţinere, după doza de atac prea mare sau prin neadaptarea dozei strict individualizată, asocierea excesivă de diuretice, care favorizează pierderea de potasiu. Frecvent, apar tulburări cardiace, digestive, renale, nervoase şi endocrine.

1. Efecte adverse cardiace: reprezintă adesea exagerarea unor acţiuni terapeutice, având la bază un dezechilibru ionic (hipopotasemie, hipomagneziemie, hipercalcemie) şi hipoxia. Scăderea automatismului nodulului sino-atrial poate duce la bradicardie accentuată (sub 60/min); prin deprimarea exagerată a conducerii în ţesutul specializat şi creşterea perioadei refractare, determină bloc parţial sau total. Mai importante sunt tahicardia ventriculară, tahicardia auriculară cu bloc, tahicardia nodală, aritmii diverse, ca: extrasistole ventriculare, bigeminism, fibrilaţie ventriculară. Primele care apar sunt modificările ECG (în 30 % din cazuri). De reţinut faptul că adesea agravarea insuficienţei este confundată cu insuficienţa dozei.

2. Efecte adverse digestive: sunt destul de variate, de la anorexie, greţuri, până la vărsături, dureri abdominale, diaree. Aceste tulburări apar în urma acţiunii iritante locale a digitalicelor, mai ales după preparatele galenice (care mai conţin şi alte principii active cum ar fi saponinele) administrate pe cale orală dar, posibil, şi prin excitarea zonei trigger, căci greţuri şi vărsături s-au semnalat şi după administrări i.v..

3. Efecte adverse renale: se traduc prin oligurie până la anurie.

4. Efecte adverse neurologice: îmbracă diverse aspecte, ca: cefalee, ameţeli, somnolenţă, oboseală, halucinaţii, apariţia în câmpul vizual a unor linii luminoase în zig-zag, nevralgii cu caracter trigeminal, parestezii, dureri în membre.

5. Efecte adverse endocrine: ginecomastia şi galactoreea sunt rar întâlnite. Nu este sigur dacă aceste efecte reprezintă o acţiune estrogenică periferică ale acestor medicamente steroidice sau o manifestare a stimulării hipotalamice.

De reţinut, că aceste tulburări nu apar într-o anumită ordine şi nu trebuie declanşarea tuturor. Este suficient ca să fie semnalat

Scanned with OKEN Scanner

doar unul din aceste simptome, chiar numai inapetenţa şi tratamentul cu digitalice se întrerupe.

Tratamentul intoxicaţiei cu tonicardiace:

Obişnuit, simpla oprire a administrării substanţelor este suficientă să permită dispariţia simptomelor nedorite şi restabilirea pacientului. În situaţia în care se întrevede pericolul instituirii unor tulburări cardiace grave, ca fibrilaţia ventriculară, se recurge la un tratament medicamentos:

- **Clorura de potasiu**, administrată pe cale orală sau i.v., lent, sub controlul ECG, poate suprima aritmiile consecutive unui deficit de potasiu accentuat.
- Cele mai bune rezultate s-au obţinut cu **Fenitoină, Xilină, ß-blocante**, mai ales în aritmii ventriculare.
- Hipercalcemia poate fi redusă cu **Edetamin sodic**, chelator, care cedează sodiul şi captează calciul.
- Bradicardia sinusală poate fi anihilată cu **Atropină.**
- **Colestiramina**, răşină schimbătoare de ioni, a fost încercată în terapia intoxicaţiilor, pentru captarea şi eliminarea glicozizilor din intestin, întrerupând ciclul enterohepatic.
- Un tratament mai nou şi mai raţional, foloseşte **anticorpii antiglicozidici.** Se foloseşte preparatul Digibind® (Digoxin immune fab), obţinut pe ovine, care se administrează pe cale i.v. Este condiţionat în fiole cu 40 mg Ac + 75 mg Sorbitol, pudră liofilizată, pentru prepararea soluţiei injectabile. Conţinutul fiecărei fiole leagă aproximativ 0,6 mg Digoxin sau Digitoxină.

Farmacocinetica tonicardiacelor

Cunoaşterea aspectelor farmacocinetice ale digitalicelor este deosebit de importantă pentru stabilirea conduitei terapeutice celei mai adecvate. Practic, toţi glicozizii acţionează la fel dar, se diferenţiază prin particularităţile de absorbţie, legare de proteine, metabolizare, eliminare.

Absorbţia glicozizilor la nivel digestiv este foarte diferită, fiind legată de gradul de liposolubilitate. Unii se absorb aproape complet (50-100 %: Digitoxina, Digoxina, Acetildigitoxina), alţii se absorb mai slab (25-50 %: Lanatozid C), iar alţii au absorbţie foarte

Scanned with OKEN Scanner

slabă sau nu se absorb (Lanatozidul B, Strofantinele). Preparatele pentru administrare parenterală se administrează strict i.v. (s.c. şi i.m. sunt foarte dureroase şi pot provoca abcese sterile). Un preparat de K-strofantină poate fi administrat şi i.m., dacă se asociază cu Procainã.

Legarea de proteine (mai ales de serumalbumine), în torentul circulator, este diferită de la produs la produs, fapt ce influenţează şi perioada de latenţă. Astfel, după o injecţie i.v., Digitoxina, care se leagă puternic de proteinele plasmatice, are o perioadă de latenţă, până la 2 ore; Lanatozidul C, care se leagă parţial, are o perioadă de latenţă de 10-20 minute, iar Strofantina, fiind legată foarte slab, produce efecte evidente după 5-10 minute de la administrare.

Distribuţia glicozizilor în organism este foarte inegală. Cantităţi mari se fixează în ficat, rinichi, muşchi scheletici şi suprarenale. Numai 1 % din doza administrată se fixează pe miocard.

Metabolizarea cardiotonicelor se realizează în cea mai mare parte la nivelul ficatului. Una din căile de biotransformare constă în desfacerea prin hidroliză progresivă a lanţului glucidic (sub influenţa florei intestinale, apoi în ficat), până la eliberarea agliconului, apoi inactivarea şi glicuronoconjugarea în ficat: molecula devine, astfel, intens polarizată şi se elimină uşor.

O altă cale de metabolizare ar fi prin hidroxilarea steroidului agliconic în poziţia C12, rezultând metaboliţi activi, dar care, având o polaritate crescută, se elimină uşor. Viteza de metabolizare este diferită, compuşii lipofili fiind transformaţi în mai mare măsură decât cei hidrofili. Unii se elimină în mare parte nemodificaţi (Ouabaina).

Eliminarea se face în cea mai mare parte prin urină (60-80 %).O mică parte se elimină prin fecale, iar o parte se reabsoarbe, realizând un ciclu enterohepatic, cu creşterea nivelului sanguin al glicozizilor. Acest ciclu ar putea contribui la fenomenul de cumulare şi intoxicaţie cu digitalice.

Indicaţiile cardiotonicelor:

- indicaţia principală este insuficienţa cardiacă;
- în fibrilaţia atrială, sunt eficace singure sau în asociaţie cu Chinidina, dar cu foarte mare prudenţă, dacă este un cord insuficient;

- tahicardia paroxistică supraventriculară poate beneficia, datorită efectului vagal al digitalicelor, când manevrele obişnuite nu au dat rezultate.

Contraindicaţii:

- cele mai importante sunt constituite de tahicardia ventriculară (pe care o poate transforma în fibrilaţie ventriculară);
- blocul atrio-ventricular incomplet (poate trece într-un bloc atrio-ventricular complet);
- pericardita constrictivă stenozantă;
- stenoza mitrală;
- miocarditele acute, pe care le poate agrava;
- tulburări hepatice şi renale.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

După perioada de latenţă şi durata de acţiune, glicozizii cardiotonici se diferenţiază în două grupe:

a. Tonice cardiace cu acţiune rapidă şi de scurtă durată: sunt utile în cazuri de urgenţă (edem pulmonar acut) şi la bolnavii cu tendinţă la efecte toxice cumulative. Preparatele cu acţiune rapidă şi energică nu vor fi administrate la bolnavi deja digitalizaţi, prezentând pericolul declanşării unei fibrilaţii ventriculare.
Această grupă cuprinde:

1. Digoxin (Digoxin®, Lanoxin®), glicozid simplu, rezultat prin hidroliza Lanatozidei C (fig. 91).

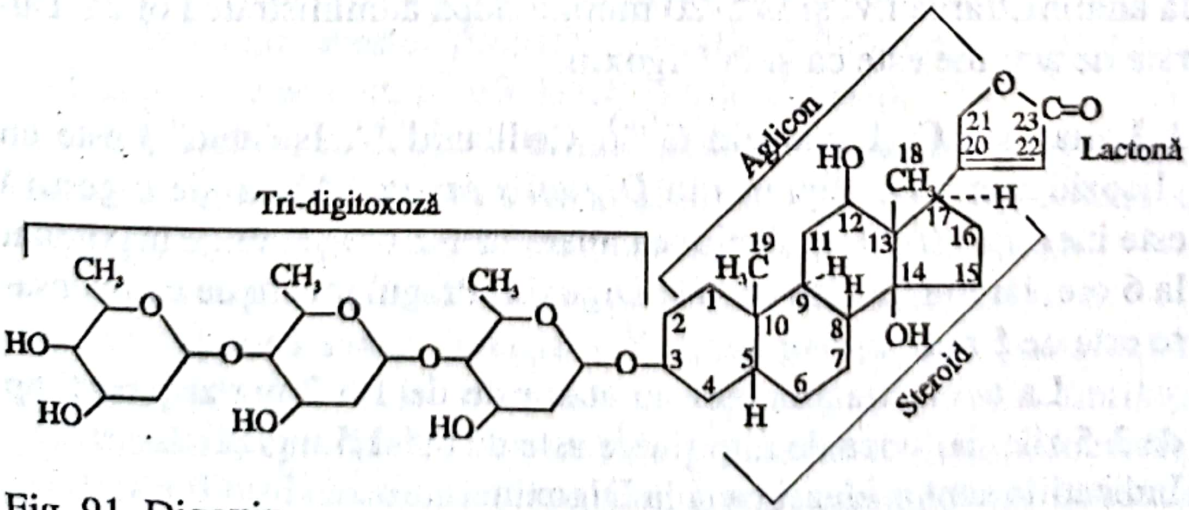


Fig. 91. Digoxin

După administrare pe cale orală, acţiunea apare la 1-2 ore şi este maximă la 6 ore, iar după cea i.v. perioada de latenţă este de aproximativ 20 minute, iar efectul maxim, la 1-3 ore. După întreruperea tratamentului decompensarea survine la 6-7 zile.

Se absoarbe din intestin în proporţie de 60-70 % şi se leagă puţin de proteinele plasmatice. Pragul de compensare este de 3 mg. Concentraţia sanguină eficace în condiţiile cronice este de 1,4 ng/ml, iar concentraţia toxică, de 3 ng/ml.

La adulţi se administrează, ca doză de atac, 1-1,5 mg oral, sau o,5-1 mg i.v. iniţial şi, apoi, câte 0,25 mg la 6 ore, până la digitalizarea completă. Doza de întreţinere se stabileşte între 0,25-0,75 mg/zi.

La copii se administrează 0,02 mg/kgc/zi.

Este indicat în: insuficienţa cardiacă, fibrilaţie atrială, la bolnavi cu tendiţă la cumulare.

Prezintă avantaj faţă de Strofantine, deoarece riscurile sunt mai reduse. Se prezintă sub formă de tablete de 0,125; 0,25 şi 0,5 mg; capsule de 0,05; 0,1 şi 0,2 mg sau elixir conţinând 0,05 mg/ml, pentru administrare orală şi sub formă de soluţie conţinând 0,1 şi 0,25 mg/ml, pentru administrare pe cale injectabilă.

Preparatul românesc **Digoxin**$^{(+)}$ este condiţionat în comprimate, soluţie hidroalcoolică glicerinată pentru uz intern şi în soluţie injectabilă.

2. Metildigoxina este un glicozid semisintetic obţinut prin metilarea Digoxinei. Acţiunea este foarte rapidă, începe la 1-4 minute de la administrarea i.v. şi la 5-20 minute după administrarea orală. Durata de acţiune este ca şi la Digoxin.

3. Lanatosid C (Lanatozid C$^{(+)}$, Cedilanid$^{(+)}$, Isolanid®) este un glicozid complex obţinut din *Digitalis lanata*. Absorbţia digestivă este inegală, 40-70 %. Acţiunea apare la 1-2 ore şi atinge maximum la 6 ore, iar durata este ca şi la Digoxin. Pragul mediu de compensare este de 5 mg.

La adult, tratamentul de atac este de 1,5-2 mg/zi p.o., timp de 3-5 zile, iar doza de întreţinere este de 0,5-1,5 mg/zi.
Indicaţiile sunt aceleaşi ca şi la Digoxin.

Scanned with OKEN Scanner

Preparatul românesc, **Lanatozid C**(+), este condiţionat sub formă de soluţie pentru uz intern, cu 1 mg/ml sau 30 picături/ml şi în drajeuri cu 0,25 mg.

Prezintă avantaj faţă de Digoxin, prin aceea că pericolul toxicităţii cumulative este mai mic.

4. Deslanoside (Desacetillanatozid C, Cedilanid-D®): cu administrare i.v.

Acţiunea sa apare la 10-30 minute de la administrare, atinge maximum la 1-2 ore şi durează până la 6 zile, după oprirea tratamentului. Pragul mediu de compensare este de 2 mg.

Se administrează 0,5-0,8 mg/zi i.v. lent, ca doză de atac, timp de 3-5 zile şi 0,4 mg/zi ca doză de întreţinere, la adult şi 0,1-0,4 mg/zi i.v. sau i.m., la copii. Dozarea trebuie strict individualizată.

Cedilanid-D® se prezintă sub formă de soluţie injectabilă, cu 0,2 mg/ml.

Preparatul românesc **Deslanosid**(+) se prezintă sub formă de soluţie, cu 0,4 mg/2 ml, condiţionată în fiole de 2 ml.

5. Strofantin G (Strofantină(+), Ouabain, Strophantin G®): este un glicozid simplu, obţinut din diferite specii de *Strophantus gratus*, *Acocantera ouabaio*. Se administrează i.v. lent, cu prudenţă şi niciodată după digitalice cu acţiune lentă. Perioada de latenţă este foarte scurtă, 3-10 minute, iar acţiunea maximă este la 90 minute şi dispare în 24 ore, după o singură doză. După o digitalizare completă, efectele se menţin 2-3 zile de la încetarea tratamentului.

Indicaţia acestor preparate constă în tratamentul de urgenţă (edem pulmonar acut, insuficienţă cardiacă gravă).

La adult, în edem pulmonar acut, se dă 0,25-0,5 mg diluate în 10 ml apă distilată sau soluţie glucozată; pentru digitalizare de urgenţă, se administrează 0,125-0,25 mg, de 1-2 ori pe zi.

La copii se pot administra între 0,05-0,125 mg/zi i.v.

Acţiunea foarte intensă a Strofantinei expune pacientul la riscuri, cum ar fi declanşarea de aritmii, mergând până la fibrilaţie ventriculară, favorizate de starea de hiperexcitabilitate miocardică şi dezechilibrul electrolitic. Strofantina este contraindicată la bolna-

Scanned with OKEN Scanner

vii deja digitalizaţi, la cei cu insuficienţă renală. Nu se vor asocia preparate cu calciu sau care favorizează reţinerea calciului, simpaticomimetice, Chinidină; diureticele cu acţiune brutală se vor folosi cu prudenţă.

În farmacii, există preparatul **Strofantină**$^{(+)}$, fiole a 1 ml soluţie apoasă, conţinând 0,25 mg şi fiole a 2 ml cu 0,125 mg.

6. K-Strophantoside (Castrosid$^{(+)}$): este un glicozid complex, obţinut din *Strophantus kombé*. Prezintă aceleaşi proprietăţi, indicaţii şi contraindicaţii ca şi Strofantina G. Se prezintă sub formă de soluţie apoasă cu 0,25 mg K-Strofantină, în fiole de 1 ml.

b. Tonicele cardiace cu acţiune lentă şi de lungă durată sunt glicozide care se leagă puternic de proteinele plasmatice, acumularea şi fixarea pe miocard este mai lentă, iar eliminarea mai tardivă. În consecinţă, perioada de latenţă este mult mai mare, comparativ cu prima grupă, dar şi durata de acţiune este foarte prelungită. Sunt preferate pentru digitalizarea cronică, dar prezintă un risc mai mare de producere a fenomenelor toxice cumulative.

1. Digitoxina (Digitoxin®, Crystodigin®) este glicozidul simplu extras din frunzele de *Digitalis purpurea*. După administrarea orală, acţiunea apare la 2-5 ore, compensarea insuficienţei cardiace este atinsă între 1-8 zile, iar durata compensării, după întreruperea tratamentului, se menţine cam 3 săptămâni. Pragul de compensare este atins la 2 mg digitoxină, iar pragul de toxicitate este în jur de 4 mg.

Tratamentul se începe cu o doză de atac de 0,2-0,4 mg/zi, oral, timp de 4-8 zile, sau o digitalizare rapidă cu 1,6-2 mg în 24 ore (riscul intoxicaţiei e mai mare) şi se continuă cu doza de întreţinere de 0,1-0,14 mg (5-7 picături soluţie conţinând 1 mg/ml), zilnic, sau intermitent, 3-4 zile pe săptămână, pentru evitarea fenomenelor toxice cumulative.

Digitoxin® se prezintă sub formă de tablete de 0,05; 0,1; 0,15 şi 0,2 mg, cu administrare pe cale orală.

Preparatul românesc, **Digitalină**$^{(+)}$, se prezintă sub formă de soluţie hidroalcoolică glicerinată ‰(1 mg/ml sau 50 picături), pen-

tru administrare orală. Reacţiile adverse apar destul de frecvent şi precoce, mai ales, tulburări digestive, nervoase şi cardiace de tipul bigeminism, tahicardie supraventriculară, flutter, etc. Contraindicaţiile sunt ca şi pentru celelalte glicozide.

2. **Pulberea de frunze de digitală** este pulberea de frunze de *Digitalis purpurea*, activă prin conţinutul de digitoxină. Preparatele sunt dozate astfel încât 1 g pulbere să echivaleze cu 1 mg Digitoxină. De aceea, pulberea se dozează biologic, urmărindu-se acţiunea asupra cordului, la cobai, substanţa fiind perfuzată lent i.v., cu un debit constant. Se încearcă şi standardizarea biologică la om, prin aprecierea aplatizării undei T.

Indicaţiile sunt ca şi pentru Digitalină(+), dar prezintă dezavantajul că dozarea nu este atât de exactă, iar prin conţinutul său şi în alte componente, este mai iritantă pentru mucoasa gastrică, fenomenele digestive apărînd mai precoce şi mai frecvent. Preparatul din farmacii este cunoscut sub denumirea de **Digitalis**(+), sub formă de comprimate de 100 mg pulbere de frunze de *Digitalis purpurea* ce corespund la 5 picături soluţie Digitoxină.

3. **Acetildigitoxin** (Nidacil(+), Acylamid(+)) este glicozidul extras din Lanatozida A, glicozid complex conţinut de Digitalis lanata. Are proprietăţi asemănătoare digitoxinei. Se absoarbe aproximativ 80 % din intestin, se leagă intens de proteinele plasmatice şi se elimină lent. Perioada de latenţă este de 1-5 ore, iar compensarea se menţine până la 12-14 zile de la întreruperea tratamentului. Pragul de compensare este la 2,5 mg pentru calea orală şi 2 mg pentru cea i.v. Este indicată în insuficienţa cardiacă, în special forme cu ritm rapid: tahicardie paroxistică, fibrilaţie şi flutter atrial. Se administrează, la adult, în doze de 0,6-0,8 mg/zi oral sau i.v. şi 1-1,5 mg/zi, intrarectal, în tratament de atac şi 0,1-0,3 mg/zi, ca tratament de întreţinere. La copii, doza de atac este de 0,02-0,04 mg/kgc/zi, oral, şi 0,005-0,01 mg/kgc/zi, doza de întreţinere. Ca la toate preparatele, dozarea trebuie individualizată, sub control riguros.

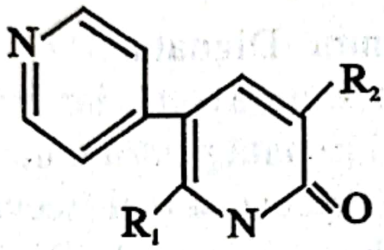
Indicaţiile sunt aceleaşi ca pentru digitoxină, dar prezintă avantajul că tendinţa de acumulare este mai mică. Preparatul românesc **Nidacil**(+) este condiţionat în:

Scanned with OKEN Scanner

- fiole cu 2 ml soluţie injectabilă, cu 0,2 mg glicozid;
- soluţie pentru uz intern cu 0,5 mg/ml sau 25 de picături;
- comprimate cu 0,2 mg glicozid;
- supozitoare cu 0,5 mg substanţă activă.

ALTE MEDICAMENTE INOTROP POZITIVE UTILIZATE ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ

I. Bipiridinele



Amrinona: R_1=H
R_2=NH_2
Milrinona: R_1=CH_3
R_2=CN

Fig. 92. Amrinona. Milrinona

Dintre bipiridine fac parte Amrinone şi Milrinone, care se administrează pe cale orală sau parenterală, având timp de înjumătăţire de 2-3 ore. Se elimină, în proporţie de 10-40 %, prin urină.

Farmacodinamie

- cresc contractilitatea miocardică, prin inhibarea Na^+,K^+-ATPazei sau activarea adrenoceptorilor;
- cresc influxul ionului de calciu, în timpul potenţialului de acţiune şi pot altera mişcarea intracelulară a ionului de calciu;
- o mică proporţie din acţiunea lor rezultă din inhibarea fosfodiesterazei, o acţiune similară cu a metilxantinelor; aceasta determină o creştere a AMPc;
- determină vasodilataţie periferică, scad presiunea capilară pulmonară cu efecte de lungă durată.

Toxicitatea lor nu este în întregime cunoscută.

Efecte adverse:

- Amrinone determină trombocitopenie, greţuri, vărsături. Se administrează parenteral, numai pe durate scurte

- Milrinone are toxicitate mult mai mică, se utilizează în doze scăzute.

Ambele medicamente determină aritmii mai puţin frecvent decât digitalicele.

Preparate. Mod de administrare.

Amrinone (Inocor®) se prezintă sub formă de soluţie injectabilă, cu 5 mg/ml, pentru administrare i.v.

II. Analogi de metilxantine

Sulmazole (Vardax®) este analog al teofilinei. Are efecte cardiace similare cu bipiridinele. Inhibă fosfodiesteraza cardiacă şi determină creşterea AMPc. Produce mai puţin tahicardie, decât Teofilina. Sunt mai puţin cunoscute efectele toxice şi perioada de acţiune.

III. Stimulanţi ai ß-adrenoceptorilor

1. Agonişti $ß_1$-selectivi

Dobutamina şi **Prenalterolul** cresc forţa de contracţie a cordului, cu scăderea presiunii de umplere ventriculară. S-au observat fenomene de tahicardie şi de creştere a consumului de oxigen şi, de aceea, nu pot fi utilizaţi la pacienţii cu cardiopatie ischemică. Utilizarea cronică produce tahifilaxie.

Efectele adverse sunt reprezentate de: angină, aritmii.

Se administrează în perfuzie intermitentă. Perfuzia intermitentă cu **Dobutamină** (Dobutrex®) poate fi eficientă la unii pacienţi cu insuficienţă cardiacă cronică (Liang, 1984).

2. Agonişti $ß_2$-selectivi

Albuterolul şi **Pirbuterolul** sunt vasodilatatoare eficiente, cresc forţa de contracţie miocardică, scad presiunea pulmonară.

Nu este clar care dintre aceste efecte este determinat de o stimulare inotropă pozitivă (efectul este numai pe receptorii $ß_2$ sau pe receptorii $ß_1$ şi $ß_2$ cardiaci ?).

Scanned with OKEN Scanner

ANTIARITMICE

Electrofiziologia celulei cardiace

Electrofiziologia celulei cardiace studiază fenomenele biologice care iniţiază contracţia, îi conferă ritmicitatea şi îi asigură sincronismul. Deoarece miezul hidrofob al sarcolemei fibrei cardiace este permeabil pentru apă, dar impermeabil pentru moleculele încărcate electric, pentru ca ionii să treacă prin membrana cardiacă există canale cu structură proteică, denumite "ionofori-canale" (pentru a le diferenţia de ionoforii transportori mobili, care sunt peptide ciclice ce sechestrează în interiorul lor un ion şi asigură, în acest fel, transportul (de exemplu, calcimicina transportă Ca^{2+}). Canalele proteice pot fi deschise în mod permanent sau se pot deschide intermitent. Ultima categorie de canale poartă denumirea de canale de poartă ("gated channels"). Deschiderea canalelor se poate realiza în momentul în care se ajunge la un anumit nivel de depolarizare a membranelor celulare (canale voltaj-dependente) sau în urma legării unui ligand de un receptor conectat cu canalul.

Până acum câţiva ani, canalele ionice aveau o existenţă ipotetică. În prezent, existenţa lor este pe deplin dovedită, deoarece ele au fost izolate, purificate, de multe ori reconstituite, clonate şi produse prin procedee de inginerie genetică.

În condiţii bazale, de repaus, schimburile ionice sunt foarte reduse. În momentul activării celulelor cardiace are loc o pătrundere bruscă a unui mare număr de ioni (Na^+, Ca^{2+}), urmată după un interval mai lung sau mai scurt de o expulzie a altor ioni (în special K^+). Pătrunderea sodiului şi calciului determină depolarizarea celulară, iar expulzia potasiului determină fenomenul de repolarizare.

1. Canalele pentru sodiu

Canalele pentru sodiu asigură pătrunderea ionilor de sodiu din spaţiul extracelular în interiorul celulei. În condiţii de repaus, canalele sunt închise. La potenţialul de membrană al cardiomiocite-

Scanned with OKEN Scanner

lor (-80 mV)-(-90 mV)] închiderea este completă. Dacă membrana este depolarizată parţial, o mică cantitate de ioni de Na^+ pătrund intracelular, prin puţinele canale deschise în urma depolarizării. Când potenţialul de membrană atinge valoarea de -60 mV (potenţialul de activare), canalele pentru Na^+ se deschid rapid şi în număr mare, intrând în celulă o mare cantitate de Na^+. (Se generează astfel faza O (de depolarizare rapidă) a potenţialului de acţiune. Timpul de activare este foarte scurt (5 ms).

Se admite că pentru a ajunge în interiorul celulei, Na^+ trebuie să străbată 2 porţi ("gates"): o poartă externă (m) şi una internă (h). În funcţie de închiderea sau deschiderea porţilor, canalele ionice se pot găsi sub 3 forme:

- închise (de repaus), când ambele porţi sunt închise;
- deschise (active), când ambele porţi sunt deschise, membrana este depolarizată;
- inactive, când poarta "m" este deschisă, poarta "h" este închisă, membrana este încă depolarizată.

De reţinut că selectivitatea canalului pentru Na^+ este relativă, el poate fi străbătut şi de ioni de Ca^{2+}. Totuşi, în condiţii obişnuite, adică în cazul în care concentraţia extracelulară a Na^+ (140 mEq/l) este mai mare decât a Ca^{2+} (125 mEq/l), canalele sodice lasă să pătrundă numai ionii de Na^+.

Inhibitorii canalelor sodice sunt de 2 categorii:

- inhibitori care acţionează asupra capătului extern al canalului;
- inhibitori care acţionează la capătul intern, reprezentaţi de anestezice locale şi antiaritmice, care formează clasa I (după clasificarea lui Vaughan Williams). Se mai numesc stabilizante ale membranei, de tip "chinidinic".

Legarea antiaritmicelor se face în mod diferenţiat, în funcţie de starea de închidere a porţilor. Astfel, Chinidina se leagă preferenţial de forma activă, pe când Amiodarona (din clasa a III-a, după clasificarea Vaughan Williams), Procainamida şi, probabil, Lidocaina, sunt fixate în special în cazul formei inactive. Legarea de forma de repaus se face numai în cazul unor concentraţii excesiv de mari. Legarea medicamentelor antiaritmice este, prin urmare, mai puternică în cazul unei frecvenţe crescute ("use" sau "frequency-depen-

Scanned with OKEN Scanner

dence"). Astfel se explică de ce activitatea antiaritmicelor este mai puternică în prezenţa tahicardiei.

Activarea canalului sodic este produsă de o modificare a conformaţiei, provocată de schimbarea voltajului. Echivalentul a aproximativ 6 sarcini pozitive (sau mai multe) se deplasează spre exterior. Mişcarea acestor sarcini dă naşte la un curent de poartă ("gating current"). Segmentele α-helicale ale proteinelor ar funcţiona ca senzori de voltaj, răspunzând la modificările potenţialului de membrană, printr-o mişcare spre exterior, care transferă sarcina porţii ("gating charge") prin membrană şi iniţiază modificările conformaţionale care duc la activare. Depolarizarea modifică forţele electrice ale sarcinilor intramembranare, determinând o mişcare spre interior a sarcinilor negative, simultană cu deplasarea spre exterior a sarcinilor pozitive.

2. Canalele pentru potasiu

Canalele pentru potasiu sunt permeabile pentru K^+, dar şi pentru alţi ioni. Numărul canalelor potasice este mai redus decât al canalelor pentru Na^+. Se admite că există de 10 ori mai puţine canale potasice decât sodice. Timpul de deschidere este mult mai lung (în cazul miocardului, de 50-100 ms), decât al canalelor sodice (1-2 ms). Centrul canalului are dimensiuni de 2,6-3 Ă. Ionii cu diametru mai mare de 3 Ă sunt excluşi, datorită dimensiunilor mari. Canalele potasice sunt caracterizate prin multiplicitatea lor (4,93). Astfel, în cardiomiocite există următoarele tipuri de canale şi curenţi potasici:

- canale KT-voltaj dependente care asigură trecerea preponderentă a ionilor de K^+ dinspre exterior spre interior. Realizează un curent, denumit de rectificare, spre interior: Ik1. Acest curent este prezent mai ales în celulele ventriculare, mai puţin în celulele atriale. Amplitudinea sa este foarte mică în nodulul sinoatrial.

- un curent pasager în celulele ventriculare de şobolan, care produce o repolarizare rapidă în faza de platou, în celulele Purkinje. El contribuie la repolarizarea finală în celulele ventriculare de şobolan.

- curentul întârziat spre exterior, care afectează durata platoului. A fost denumit I_X sau I_K.

Scanned with OKEN Scanner

- acetilcholina (Ach) îşi exercită efectul său cronotrop negativ prin creşterea curentului de potasiu: I_K(Ach). El are multe asemănări cu Ik_1, de care se deosebeşte prin proprietăţile de poartă ("gating").

- inhibiţia metabolică produce o scurtare a duratei de acţiune a potenţialului (PA), care este mediată prin creşterea curentului K^+ spre exterior. A fost identificat un canal K^+ cu conductanţă mare, sensibil la ATP intracelular. În condiţii normale, acest canal este închis. În urma inhibiţiei metabolismului oxidativ sau a scăderii concentraţiei ATP, canalele se deschid frecvent. Acest canal se numeşte Ik_1(ATP).

- un canal potasic care este sensibil la concentraţia intracelulară a ionilor de sodiu: IK(Na^+). Cu excepţia curentului Ik_1, toţi curenţii potasici au direcţia de la interior spre exterior. Prin aceasta, se deosebesc de curenţii sodici, care au sens invers. Canalele şi curenţii potasici sunt responsabili pentru fenomenele de repolarizare. Atunci când expulzia K^+ din celule este accelerată, repolarizarea este mai rapidă.

Inhibitorii nespecifici ai canalelor potasice

Chinina şi chinidina sunt blocante echipotente ale diverselor canale pentru K^+. Aceste medicamente sunt şi blocante puternice ale canalului sodic, precum şi α-adrenolitice şi M-cholinolitice. Se pare că antagonizează şi pătrunderea ionilor de Ca^{2+} prin canale. Efecte similare au unii antagonişti ai Ca^{2+} (Verapamil, Diltiazem, Falipamil, dar nu şi derivaţii de dihidropiridină).

Activatorii canalelor potasice

Activatorii canalelor potasice ("potassium channel openers") sunt substanţe care, contrar inhibitorilor, produc deschiderea canalelor pentru K^+. Unele sunt substanţe endogene (Ach, adenozina şi factorul relaxant vascular hiperpolarizant de origine endotelială), iar altele sunt reprezentate de medicamente.

Scanned with OKEN Scanner

3. Canalele pentru calciu

Potrivit concepţiilor actuale există cel puţin 3 tipuri de canale: L ("long lasting"), N ("neuronal"), T ("transient"). Ele se deosebesc prin durata curentului care trece prin ele: (L cu durată lungă), N (cu durată intermediară), T (cu durată scurtă).

Canalele L, N, T sunt răspândite inegal:

- cardiomiocitele şi celulele de pace-maker din inimă conţin numai canale L şi T;
- canalele N sunt localizate mai ales pe terminaţiile nervoase.

Canalul pentru Ca^{2+} este un agregat molecular cu o greutate moleculară de circa 400000 δ, format din 4-5 subunităţi. Unica subunitate care conţine situs-uri de legare pentru antagoniştii de calciu este α_1. Conţine domenii de legare separate, dar apropiate pentru Verapamil, Diltiazem. Izoprenalina, ca şi Teofilina produc o creştere a numărului locurilor de legare a antagoniştilor calcici, paralel de obicei, cu o scădere a afinităţii. Blocada ß-adrenergică cu Alprenolol reduce numărul locurilor de legare cu 30 %. Terapia cronică cu antagoniştii calciului are un efect redus sau nul asupra numărului de locuri de legare. Aşa se explică de ce după retragerea bruscă a acestor medicamente, apar foarte rar efecte adverse. În acelaşi timp, tratamentul îndelungat cu antagonişti ai calciului provoacă creşterea densităţii ß-receptorilor atriali, dar nu şi a celor ventriculari.

Activatorii canalelor calcice

Activatorii canalelor calcice reprezintă un grup de compuşi care au proprietăţi contrare antagoniştilor calciului, favorizând penetrarea acestui ion în interiorul celulei prin canale. Activatorii prelungesc foarte mult timpul de deschidere al canalelor, determinând pătrunderea unei cantităţi mai mari de ioni de Ca^{2+} în celule. Aceasta duce la creşterea duratei potenţialului de acţiune, prin prelungirea duratei platoului. Efectele farmacologice principale sunt activitatea inotrop pozitivă şi vasoconstrictoare. Agoniştii calcici modifică excitabilitatea ţesuturilor şi a neuronilor. Ei produc tahicardie la concentraţii mai mari, decât cele necesare pentru a provoca un răspuns inotrop pozitiv. Dozele foarte mari pot determina apariţia de aritmii cardiace (Cuparencu şi colaboratorii, 1990). În concentraţii mari, agoniştii calcici se pot comporta ca şi antago-

Scanned with OKEN Scanner

niştii, după cum este posibil şi reversul situaţiei (antagoniştii de calciu pot deveni agonişti, la concentraţii foarte mici şi în cazul hiperpolarizării membranei).

4. Tipuri de potenţiale de acţiune în structurile cardiace

Studiile de electrofiziologie celulară au permis identificarea la nivelul diferitelor structuri cardiace a mai multor tipuri de potenţiale de acţiune caracteristice anumitor tipuri de fibre.

a. Fibrele cu răspuns rapid sunt situate în miocardul ventricular şi atrial, fascicolul Hiss cu ramurile sale şi fibrele Purkinje. Ele sunt fibre puternic polarizate în repaus, cu potenţialul de membrană cuprins între -80 mV (miocardul atrial) şi -90 mV (fibrele Purkinje).

Potenţialul de acţiune are o fază 0 foarte rapidă, dependentă de activarea canalelor rapide pentru sodiu şi un vârf ("Overshoot"), bine evidenţiat la fibrele Purkinje şi mai puţin exprimat la fibrele miocardului atrial şi ventricular. Viteza de conducere a impulsurilor în aceste fibre este 1 m/sec în fibrele atriale şi de 3 m/sec în fibrele Purkinje.

Faza I, de încetinire a procesului de polarizare, se află la aceste fibre, sub controlul activării canalelor lente pentru Ca^{2+} şi Na^{+}.

Faza a II-a (platoul potenţialului de acţiune) este bine exprimată în fibrele Purkinje şi miocardul ventricular. Este datorată echilibrului dintre curentul de intrare, dependent de activarea cu efect depolarizant a canalelor pentru Ca^{2+} şi Na^{+} şi influenţa repolarizantă a curentului pentru K^{+}.

Faza a III-a (repolarizarea rapidă) depinde de inactivarea canalelor calciu-sodice lente şi activarea unui puternic curent de potasiu îndreptat spre interiorul celulei, care face ca potenţialul de acţiune să ajungă la valoarea sa diastolică.

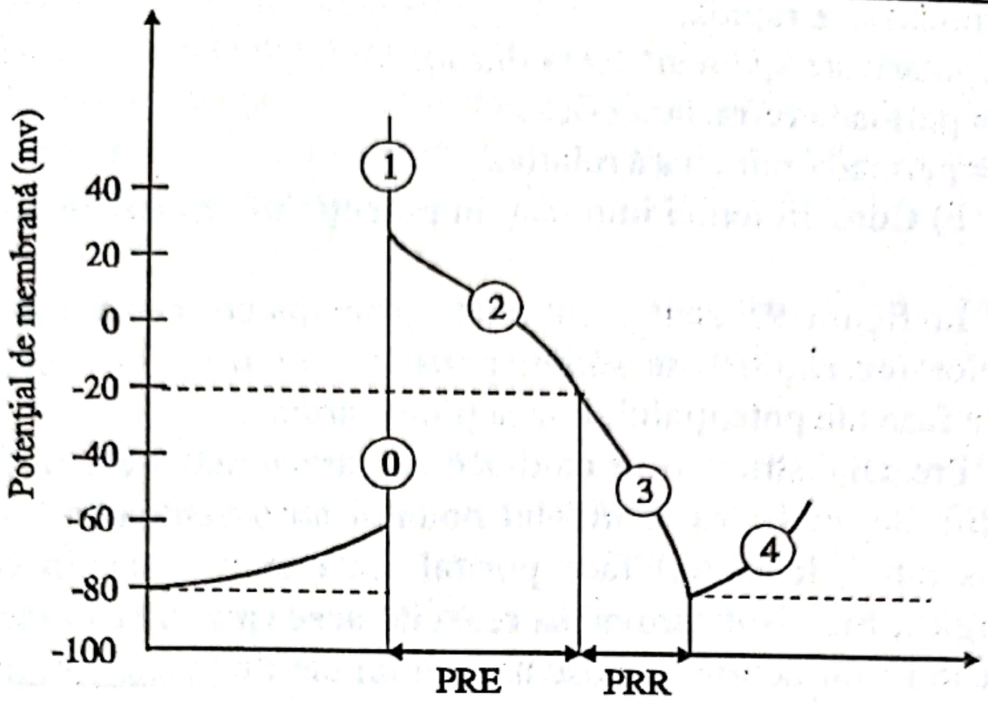
În faza a IV-a fibrele cu răspuns rapid îşi recapătă progresiv capacitatea de a fi excitabile, prin reactivarea conductanţei sodice. Perioada refractară a acestor fibre este scurtă ceea ce permite conducerea impulsurilor în bune condiţii.

Scanned with OKEN Scanner

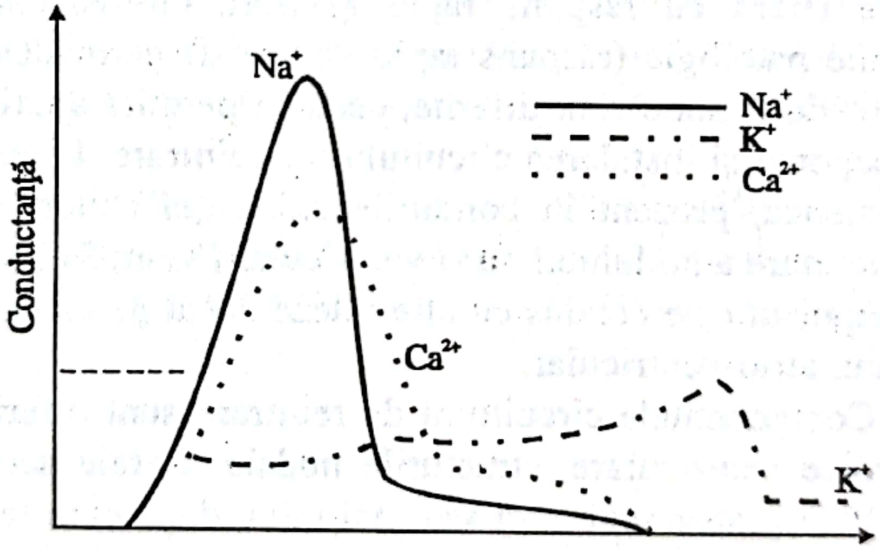
b. Fibrele cu răspuns lent sunt localizate în nodulul sinusal şi atrio-venticular, precum şi în ţesutul valvulei mitrale şi tricuspide. Potenţialul diastolic al acestor fibre este scăzut (-70)-(-50) mV, iar potenţialul prag pentru impulsul propagat se situează între (-40)-(30) mV. Depolarizarea este dependentă de activarea unor canale calciu-sodice lente (predominent canale pentru calciu). Potenţialul de acţiune are amplitudine mică, recuperarea excitabilităţii este, de asemenea, mai lentă. Deschiderea canalelor lente, precum şi închiderea lor, sunt mult mai lente decât la canalele rapide. Aşa se explică capacitatea redusă a acestor fibre de a conduce stimulii şi uşurinţa cu care pot apăre blocurile, în structurile nodale. Tot aşa trebuie înţeleasă capacitatea de protecţie exercitată de nodulul atrio-ventricular asupra ventriculilor în ritmurile supraventriculare rapide. După cum se ştie, într-un organism normal, automatismul este mult mai proieminent în celulele specializate ale nodulului sinoatrial localizat în atriul drept, ce joacă rol de pace-maker fiziologic.

În imprejurări în care celulele acestuia ies din funcţie, pace-maker-ul subsidiar, reprezentat de fibrele atriale accesorii, celulele nodale, fasciculul Hiss, fibrele Purkinje, menţine ritmul cardiac.

Scanned with OKEN Scanner



a) Fazele potenţialului de acţiune din fibra musculară (linie întreruptă) şi din fibra Purkinje (linie continuă)



b) Curenţii ionici implicaţi în potenţialul de acţiune

Fig. 93. Caracteristici ale canalelor (curenţilor) de Na^+, K^+ şi Ca^+ ce interferă în diferite faze ale potenţialului de acţiune cardiac.

Legendă:

a) Fazele potenţialului de acţiune din fibra musculară ventriculară (linia întreruptă) şi din fibra Purkinje (linia continuă).

O = depolarizare

1 = "OVERSHOOT";

2 = platou;

Scanned with OKEN Scanner

3 = repolarizare rapidă;
4 = depolarizare spontană lentă diastolică;
PRE = perioada refractară eficace;
PRR = perioada refractară relativă.

b) Curenţii ionici implicaţi în potenţialul de acţiune.

În figura 93 sunt menţionate principalele caracteristici ale canalelor (curenţilor) de sodiu, potasiu, calciu ce interferează în diferite faze ale potenţialului de acţiune cardiac.

Prezenţa structurilor cardiace cu caracteristici electrofiziologice diferite, mai ales la nivelul nodului atrio-venticular (fibre cu răspuns rapid, lent etc.) face posibil, ca uneori, chiar în condiţii fiziologice, impulsul cardiac să reexcite aceeaşi zonă cardiacă de 2 ori. Fenomenul acesta, cunoscut sub numele de mecanism de reintrare stă la baza unor tulburări de ritm cardiac.

Dacă pe două fibre alăturate potenţialul de acţiune este condus cu viteze diferite, datorită particularităţilor electrofiziologice naturale (fibră cu răspuns rapid şi fibră cu răspuns lent) sau dobândite patologic (răspuns rapid deprimat) perioadele refractare ale celor două zone sunt diferite, ceea ce permite apariţia blocului unidirecţional şi instalarea circuitului de reintrare. Fenomenul este, de asemenea, prezent în condiţiile existenţei căilor accesorii de scurtcircuitare a nodulului atrio-ventricular (Kent, James, Mahaim), când impulsul este condus cu alte viteze decât pe calea obişnuită a nodulului atrio-ventricular.

Componentele circuitului de reintrare sunt diferite: celulele miocardice ventriculare, structurile nodale, fibrele accesorii, etc.; ele alcătuiesc anse mai mari sau mai mici, după cum fenomenul se petrece la nivelul nodulului atrio-ventricular şi a fibrelor accesorii care îl scurtcircuitează (circuite de macrointrare) sau la nivelul celulelor aceloraşi structuri cardiace - de exemplu, celulele Purkinje şi miocardice - circuite de microintrare.

Parametrii ai căror echilibru asigură o funcţionalitate normală a miocardului sunt:

- viteza conducerii;
- responsivitatea membranară;
- durata perioadei refractare.

Scanned with OKEN Scanner

Viteza conducerii este cu atât mai mare, cu cât viteza depolarizării sistolice este mai mare şi potenţialul de acţiune mai amplu.

Responsivitatea membranară, adică, capacitatea membranei celulei miocardice de a răspunde la impulsul propagat este cu atât mai mare, cu cât valoarea potenţialului de repaus (faza IV), în momentul excitaţiei, este mai mare.

Durata perioadei refractare efective depinde de durata potenţialului de acţiune, căci celulele miocardice excitate, depolarizate sunt inexcitabile.

Medicamentele antiaritmice pot întârzia sau grăbi conducerea, pot modifica responsivitatea membranară şi pot creşte perioada refractară. Procesul de reintrare poate fi întrerupt prin transformarea blocului unidirecţional în bloc bidirecţional. O altă modalitate constă în îndepărtarea blocului unidirecţional, ceea ce permite transmiterea impulsului în ambele direcţii, deci stingerea reciprocă.

Majoritatea antiaritmicelor acţionează direct asupra miocardului, modificând procesele de translocare ionică, responsabile de evoluţia potenţialului transmembranar. Unele ridică pragul critic de declanşare a potenţialului de acţiune, ceea ce întârzie descărcarea, pot întârzia sau grăbi conducerea, pot interfera mecanismul de poartă.

Particularităţile influenţei asupra permeabilităţii membranelor celulare şi proceselor electrofiziologice din miocard stau la baza clasificării moderne a antiaritmicelor (perfectată de E.M.Vaughan Williams).

Clasificarea electrofiziologica a antiaritmicelor

Deoarece beneficiul terapeutic al antiaritmicelor se datoreşte înlăturării unor dereglări ale automatismului şi/sau conducerii impulsurilor la nivelul inimii, dintre multiplele clasificări ale antiaritmicelor (Marmo citează 15 posibilităţi de clasificare), se consideră că cea mai bună ar fi cea bazată pe mecanismele electrofiziologice (după E.M.Vaughan Williams, 1989; modificată):

Scanned with OKEN Scanner

CLASA I: blocante ale canalelor de sodiu, care acţionează la capătul intern (poarta de inactivare "h"), numite şi stabilizante ale membranei, de tip "chinidinic":

Subclasa I.A: blocante ale canalelor de Na^+ ce se leagă preferenţial de forma activă a canalului ionic, ambele porţi fiind deschise; membrana este depolarizată:

1. Chinidina
2. Procainamida
3. Ajmalina
4. Disopiramida
5. Propafenona

Subclasa I.B: blocante ale canalelor de Na^+ ce se leagă la canalul ionic în forma inactivă; poarta "m" este deschisă, poarta "h" este închisă; membrana este depolarizată:

1. Lidocaina
2. Fenitoina
3. Mexiletin
4. Tocainida
5. Aprindina

Subclasa I.C: blocante puternice ale canalelor de Na^+ cu efecte minime pe repolarizare şi fără efecte secundare antimuscarinice:

1. Encainida
2. Flecainida
3. Lorcainida

CLASA a II-a: blocante competitive ale receptorilor ß-adrenergici (ß-blocantele neselective şi $ß_1$-selective, cu şi fără activitate intrinsecă):

1. Propranololul
2. Metoprololul
3. Nadololul
4. Atenololul
5. Acebutololul
6. Sotalolul (cu mecanism adiţional de clasă a III-a)

Scanned with OKEN Scanner

CLASA a III-a: blocante ale canalelor rapide pentru Na^+, inactive, în cursul repolarizării:

1. Amiodarona
2. Bretylium
3. Clofilium
4. Pranolium
5. Sotalol (cu mecanism adiţional de clasă a II-a)

CLASA a IV-a: blocante ale canalelor de calciu:

1. Verapamil
2. Diltiazem
3. Falipamil
4. Nifedipine

CLASA a V-a: blocante selective ale canalelor pentru K^+:

* Alinidine

CLASA a VI-a: agenţi farmacologici cu structuri variate şi mecanisme diferite de realizare a efectului antiaritmic:

1. Adenozina
2. Clorura de potasiu
3. Magneziul
4. Trimetazidina
5. Digitalicele

Antiaritmice din clasa I

Acţiuni:

- scad viteza depolarizării;
- scad faza O a răspunsului rapid;
- prelungesc perioada refractară efectivă a fibrelor cu răspuns rapid;
- pot prelungi repolarizarea;

Scanned with OKEN Scanner

- inhibă automatismul fasciculului Hiss şi fibrelor Purkinje, precum şi a fasciculelor accesorii (se opun astfel apariţiei sindromului de preexcitaţie Wolf-Parkinson-White);

- inhibă influxul bazal lent de sodiu din timpul depolarizării lente diastolice, pe fibrele cu răspuns lent.

- acţionează rapid înainte ca membrana să devină excitată şi potenţialul de acţiune să atingă o viteză minimă de depolarizare;

- pot transforma blocul unidirecţional în bloc bidirecţional;

- favorizează stingerea şi abolesc reintrarea;

- pot avea acţiune anestezică locală, acţiune depresivă asupra miocardului, de tip chinidinic sau prin stabilizare membranară.

Subclasa I.A:

1. Chinidina este un alcaloid extras din coaja arborelui de Cinchona şi este izomerul dextrogir al chininei.

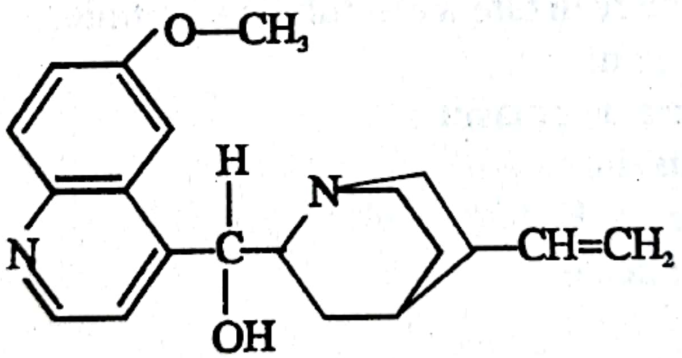


Fig. 94. Chinidina

Acţiuni:

1. principala sa acţiune este cea antiaritmică, manifestând foarte slab unele din acţiunile chininei;

2. influenţează toate funcţiile inimii, în sens deprimant:

a. asupra automatismului miocardului specializat, are un efect negativ, prin inhibarea procesului de depolarizare spontană şi creşterea pragului de declanşare a potenţialului de acţiune;

b. inhibă mai intens focarele ectopice de automatism, permiţând nodulului sinusal să-şi reia funcţia fiziologică de pacemaker, reducând aritmia.

Scanned with OKEN Scanner

c. scade conductibilitatea la nivelul nodulului atrio-ventricular, a fasciculului Hiss şi în reţeaua Purkinje, prin reducerea vitezei şi amplitudinii depolarizării sistolice; deprimarea conducerii poate suprima fenomenul de reintrare , (cauza de producere a unor aritmii ectopice). În cazuri patologice (hipoxie, ischemia miocardului), zonele lezate ale miocardului conduc foarte încet sau blochează conducerea la nivelul lor, această blocare, dacă este unidirecţională, determinând instalarea mecanismului de reintrare (un impuls blocat în zonele lezate, activează zonele indemne cu o viteză crescută şi traversează zona depolarizată într-o direcţie opusă; în timpul reintrării, repolarizarea reţelei Purkinje indemne atinge deja un voltaj eficient pentru reactivarea zonelor subjacente care pot fi reactivate dând naştere la o extrasistolă ventriculară). Sub influenţa Chinidinei, prin întârzierea conducerii, zona blocată are timp să se repolarizeze până la sosirea undei directe, fapt ce permite suprimarea blocului unidirecţional, a reintrării.

d. creşterea duratei potenţialului de acţiune şi a perioadei refractare contribuie, de asemenea, la reducerea aritmiei. Pe ECG se remarcă prelungirea intervalelor P-R, QRS, ST, aplatizarea undei T. Forţa de contracţie a inimii este scăzută, mai ales la doze mai mari sau după administrarea parenterală, însoţită de scăderea debitului cardiac şi vasodilataţie cu hipotensiune arterială. Chinidina creşte consumul de oxigen al miocardului. Aceste efecte ar constitui principalele dezavantaje ale Chinidinei.

f. are şi proprietăţi cholinolitice, permiţând predominarea tonusului simpatic, care-i maschează efectele directe;

g. la doze mai mari manifestă şi proprietăţi ganglioplegice şi curarizante;

Mecanism de acţiune

Mecanismul intim de acţiune prin care Chinidina îşi desfăşoară acţiunea se realizează la nivelul membranei celulare, pe care o stabilizează şi scade schimbul de ioni. Ar fi un mecanism asemănător celui produs de anestezicele locale.

Chinidina este una dintre substanţele cu maniabilitate foarte dificilă. Numeroase efecte adverse pot apare chiar la doze terapeutice. Cele mai importante sunt din partea aparatului cardio-vascular:

Scanned with OKEN Scanner

- deprimarea în egală măsură a focarelor ectopice şi a nodulului sinusal poate împiedica reinstalarea ritmului sinusal;

- încetinirea conducerii, pe un fond de leziuni miocardice, permite instalarea unui bloc atrio-venticular, fără apariţia unui ritm idioventricular;

- o deprimare exagerată a conductibilităţii, poate favoriza procesul de reintrare, cu declanşarea tahicardiei şi chiar a fibrilaţiei ventriculare;

- o acţiune cholinolitică exagerată poate creşte frecvenţa contracţiilor cardiace, deosebit de periculoasă în fibrilaţie, flutter; de asemenea agravează insuficienţa cardiacă.

- în fibrilaţiile vechi, îndeosebi când coexistă afecţiuni mitrale, restabilirea contracţiilor atriale poate declanşa mobilizarea coagulilor şi producerea de embolii pulmonare sau cerebrale, adesea fatale.

- injectarea i.v. poate determina prăbuşirea presiunii arteriale;

- reacţii toxice după doze repetate, sau doze mici la idiosincrazici, determină fenomenul de cinconism care se manifestă prin cefalee, ameţeli, tulburări de vedere, tulburări de auz, greţuri, vărsături. Se mai citează reacţii alergice, ca: erupţii cutanate, purpură trombocitopenică, febră, astm. Aceste manifestări se pot evita prin urmărirea atentă a bolnavului după prima doză.

Farmacicinetică

Absorbiţia Chinidinei este bună, atât la nivel digestiv, după administrarea orală, cât şi prin injectare i.m.

Administrarea i.v. este evitată pe cât posibil, datorită accidentelor ce le produce. După o doză de 200-400 mg, oral, concentraţia sanguină maximă este atinsă la cca. 2 ore de la administrare. Cum această concentraţie este de durată scurtă, pentru menţinerea unui nivel constant şi eficient, este necesară repetarea dozelor la fiecare 4 ore. Concentraţia eficace este între 4-8 mg/ml, iar fenomenele toxice apar la 10 mg/ml, deci marginea de siguranţă este foarte redusă.

Distribuţia şi fixarea Chinidinei, în ordine descrescândă, se face în ficat, rinichi, tiroidă, suprarenale şi mai puţin în cord şi muşchii scheletici. Este metabolizată în cea mai mare parte la

Scanned with OKEN Scanner

nivelul ficatului şi se elimină prin urină sub formă de metaboliţi şi numai 5-20 % ca atare.

Indicaţii terapeutice

- Principala indicaţie a Chinidinei este fibrilaţia atrială, cu rezultate favorabile în 60-70 % din cazuri. Eficacitatea este mai marcată în aritmiile recente şi fără semne de decompensare.
- Se poate asocia cu cardiotonice, dar tratamentul trebuie condus cu atenţie, având în vedere antagonismul dintre aceste două substanţe asupra contractilităţii miocardului.
- In flutterul auricular efecte bune se obţin numai în 20-30 % din cazuri.
- Tahicardia paroxistică supraventriculară este o altă indicaţie terapeutică a Chinidinei, dar, prin efectul său cholinolitic, poate uneori să nu dea rezultate.
- Mai este utilă în aritmiile ventriculare, inclusiv tahicardia ventriculară.
- Se mai utilizează şi în sindromul WPW.

Contraindicaţii:

- bloc atrio-ventricular;
- insuficienţă cardiacă;
- stările hipotensive;
- stări de hiperkaliemie;
- idiosincrazia şi alergia la Chinidină.

Preparate. Mod de administrare. Doze

* **Chinidina** se administrează mai ales pe cale orală, sub formă de sulfat, în capsule şi tablete. Există tablete de 100, 200 şi 300 mg, capsule de 300 mg şi tablete de 300 mg, cu eliberare lentă a substanţei active. Se începe cu o doză de 200 mg şi se urmăreşte bolnavul 6-12 ore. Dacă nu apar fenomene de intoleranţă se vor da doze repetate la 4-6 ore, crescându-se zilnic doza până la 2 g/zi. Unii autori recomandă în prealabil anticoagulante.

Pentru calea i.m. se foloseşte gluconat de chinidină soluţie 8 %, din care se administrează 0,4-0,8 g/zi. Lactatul de chinidină este pentru calea i.v..

Scanned with OKEN Scanner

Chinidina poligalacturonat (Cardioquin®) conţine 62 % chinidină bază şi se prezintă sub formă de tablete de 275 mg, cu administrare orală.

2. Procainamida (Pronestyl®)

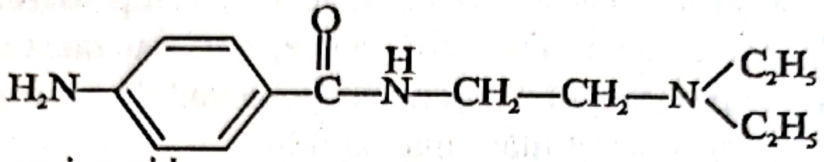


Fig.95. Procainamida

Este un derivat de procaină, un anestezic local, de care se diferenţiază prin înlocuirea lanţului ester cu structură amidică. Procaina prezintă şi ea proprietăţi antiaritmice, dar este repede hidrolizată de pseudocholinesterază, producând şi numeroase efecte adverse.

Procainamida, nefiind hidrolizată de pseudocholinesterază, are durată mai lungă de acţiune şi poate fi administrată pe cale orală. Efectele terapeutice produse de Procainamidă sunt în general similare Chinidinei, dar de intensitate mai slabă. Prezintă avantajul că deprimă mai puţin contractilitatea inimii, debitul cardiac şi presiunea arterială scad mai puţin, efectele vegetative sunt mai numeroase. Manifestă şi efecte anestezice locale slabe.

Farmacocinetică:

Se absoarbe bine la nivel intestinal, circulă fixată pe proteinele plasmatice, este lent hidrolizată de esterazele plasmatice, şi eliminată renal. După administrare orală, efectul maxim apare la 2-3 ore, iar după injectarea i.v., la 60 minute.

Toxicitatea este foarte redusă. Pot apare fenomene de tip alergic. După administrare i.v., se poate produce o scădere a presiunii arteriale (poate efect ganglioplegic).

Indicaţii:

Sunt aceleaşi ca şi la Chinidină. Este mai puţin activă, dar şi cu toxicitate mai redusă. Este foarte utilă în toate cazurile în care nu

Scanned with OKEN Scanner

este tolerată Chinidina sau în caz de insucces cu Chinidina este foarte utilă în aritmii ventriculare.

Preparate. Mod de administrare. Doze

* **Procainamida** (Pronestyl®) se prezintă sub formă de tablete şi capsule de 250, 375 şi 500 mg, sub formă de tablete de 250, 500, 750 şi 1000 mg, cu eliberare lentă a substanţei active şi sub formă de soluţie cu 100 şi 500 mg/ml, pentru administrare injectabilă.

Se administrează oral, în capsule şi tablete în doze de 1-5 g/zi, în injecţii i.m., 0,5-1 g/zi i.v., în perfuzie lentă, sub controlul ECG, în ritm de 50-100 mg/minut.

Subclasa I.B.:

1. Lidocaina (Xilina(+), Xylocaina®)

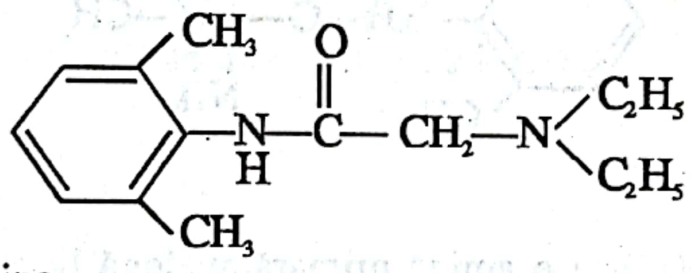


Fig.96. Lidocaina

Este un anestezic local cu structură amidică. Ca şi Chinidina, acţionează direct, diminuând automatismul ectopic şi rărind descărcările spontane prin încetinirea depolarizării diastolice. Responsivitatea membranei este mărită, viteza de conducere este crescută, durata potenţialului de acţiune este scurtată, dar durata perioadei refractare este mărită.

Reacţii adverse:

Reacţiile adverse sunt mai frecvent de natură neurologică (parestezii, fibrilaţii musculare, convulsii la doze mari). Tulburări cardiace de tip chinidinic apar mai rar, sub formă de bloc şi tahiaritmii ventriculare.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii:

Indicaţia terapeutică este mai restrânsă decât la chinidină, fiind utilă în special în aritmii ventriculare, aritmii consecutive intervenţiilor chirurgicale, infarct de miocard, supradozare cu digitalice.

Preparate. Mod de administrare. Doze

Se administrează i.v., iniţial 50-100 mg, apoi în perfuzie 1-4 mg/min, fără a depăşi 2 g/zi şi o durată de 3-5 zile.

Se prezintă sub formă de soluţie conţinând 100 mg/ml, pentru injecţii i.m. şi soluţie cu 10 şi 20 mg/ml pentru administrare i.v.

2. Tocainida

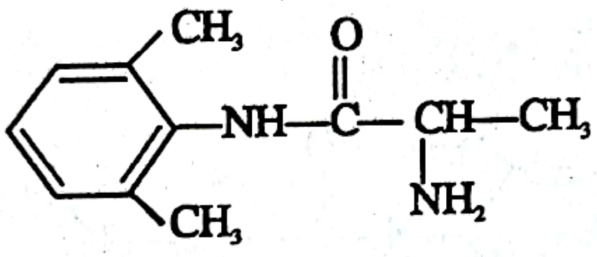


Fig. 97. Tocainida

Tocainida este o amină primară analogă lidocainei, cu proprietăţi antiaritmice. Se absoarbe aproape 100 % după administrare orală, iar timpul de înjumătăţire este la 13 ore. Suprimă complexele ectopice ventriculare şi creşte important pragul fibrilaţiei ventriculare ca şi lidocaina.

Tocainida (Tonocard® se prezintă sub formă de tablete de 400 şi 600 mg pentru administrare orală.

3. Fenitoin

Fenitoin (difenilhidantoina) este un antiepileptic dotat şi cu proprietăţi antiaritmice. Acţionează asemănător xilinei. La dozele terapeutice, nu modifică sau chiar creşte conducerea atrio-ventriculară, fiind ineficace în fibrilaţie şi flutter auricular. Este util în aritmiile produse prin intoxicaţii cu digitalice, după infarct miocardic, în chirurgia cardiacă.

Scanned with OKEN Scanner

Se absoarbe lent la nivel intestinal şi se leagă de proteinele circulante. Este metabolizat la nivelul ficatului, în cea mai mare parte.

Se administrează şi pe cale i.v., în urgenţe.

Reacţiile adverse apar în special după administrarea i.v. şi se manifestă prin hipotensiune, aritmii, etc. Nu se asociază cu salicilaţi, fenilbutazonă, sulfamide. care dislocă Fenitoinul de pe proteinele circulante şi îi cresc toxicitatea. De asemenea, insuficienţa hepatică îi creşte toxicitatea.

Preparate. Mod de administrare. Doze

* **Fenitoinul** (Dilantin®) se prezintă sub formă de capsule de 30 şi 100 mg, suspensie pentru administrare orală, cu 125 mg/5 ml şi sub formă de soluţie cu 50 mg/ml, pentru administrare i.v.

Se administrează oral câte 100 mg de 3-4 ori pe zi, ca doză de întreţinere.

În caz de urgenţă se face lent i.v. 25-100 mg.

Subclasa I.C.:

1. Flecainida (Flecainide®, Tambocor®)

Flecainida este un compus de sinteză, înrudit chimic, cu procainamida.

Efecte farmacodinamice:

Pe inima intactă Flecainida produce alungirea intervalelor PR şi lărgirea QRS. Durata potenţialului de acţiune şi a periadei refractare, în muşchiul ventricular, sunt crescute moderat. Timpul de revenire a nodulului sinusal este prelungit, în prezenţa disfuncţiei sinusale. La nivelul căilor accesorii atrio-ventriculare, durata perioadei refractare este mărită şi conducerea este mult mai încetinită sau blocată.

Pentru Flecainidă este caracteristică disocierea foarte lentă de pe locurile de legare în canalele de Na^+ (constantele de timp sunt de 10-30 secunde). Ca şi pentru celelalte blocante ale canalelor de sodiu, acţiunea este dependentă de frecvenţă, dar medicamentul

Scanned with OKEN Scanner

deprimă marcat depolarizarea rapidă sistolică şi alungeşte QRS, chiar la frecvenţă cardiacă fiziologică, ceea ce o deosebeşte de Chinidină şi, mai ales, de Lidocaină.

Farmacocinetică

Administrată oral, Flecainida se absoarbe şi are o biodisponibilitate bună. Se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de circa 40 %, iar concentraţia plasmatică eficace este de 200-1000 ng/ml. Se elimină urinar fie sub formă de metaboliţi glucuronoconjugaţi, fie nemodificată (27 %).

Indicaţii

Este eficace în extrasistole ventriculare cu episoade de tahicardie ventriculară nesusţinută, în proporţie de 80-92 %.
Rezultate mai slabe s-au obţinut în tahicardia ventriculară susţinută şi în fibrilaţia ventriculară.

Flecainida mai este eficace la bolnavii cu tahicardie nodală reintrantă sau prin intervenţia unei căi accesorii atrio-ventriculare.

Reacţii adverse:

- cele mai frecvente sunt ameţelile, cefaleea şi tulburările de vedere (prin deficit de acomodare); cedează la scăderea dozei.

- există posibilitatea dezvoltării blocului atrio-ventricular sau infranodal şi a deprimării funcţiei nodulului sinusal, favorizate de preexistenţa tulburărilor de creştere, respectiv a disfuncţiei nodulului sinusal. Incidenţa aritmiilor ventriculare severe apărute sub tratament cu Flecainidă este mică, dar poate afecta pînă la 20 % din bolnavii cu antecedente de tahicardie ventriculară susţinută şi disfuncţie ventriculară gravă, care primesc doze mari de medicament (peste 400 mg/zi). De aceea, acest antiaritmic trebuie rezervat situaţiilor în care beneficiul terapeutic este clar, iar riscul aritmogen mic.

Preparate, Mod de administrare, Doze

* **Flecainida** (Tambocor®) se prezintă sub formă de tablete de 100 mg.

Scanned with OKEN Scanner

Se administrează oral, 50-100 mg la 12 ore, şi se creşte doza treptat la 4 zile, după nevoie. Doza uzuală este de 100-200 mg x 2/zi;

Asocieri cu alte medicamente

- Cimetidina scade clearance-ul Flecainidei şi îi prelungeşte timpul de înjumătăţire;
- Flecainida creşte concentraţia plasmatică a Digoxinei
- Propranololul şi Flecainida îşi măresc reciproc concentraţiile plasmatice, iar acţiunea inotrop negativă se sumează;
- Asocierea Flecainidei cu alte deprimante miocardice, de tip chinidinic, blocante ale calciului, implică probabil riscuri.

Alte antiaritmice blocante ale canalelor de sodiu aparţinând grupei Flecainidei sunt **Lorcainida** şi **Encainida.**

Antiaritmice din clasa a II-a

ß-blocantele privează cordul de controlul simpatic catecholaminic şi împiedică influenţele aritmogene ale stimulării simpatice.

Efectele ß-blocantelor:

- sunt evidente, în principal, la nivelul nodulului sinusal şi atrio-ventricular;
- la nivelul nodulului Keith-Flack prelungesc durata ciclului sinusal şi timpul de refacere a nodulului sinusal;
- încetinesc depolarizarea lentă diastolică şi automatismul;
- la nivelul nodulului Aschoff-Tawara încetinesc conducerea şi cresc durata perioadei refractare.

1. Propranololul (Inderal®)

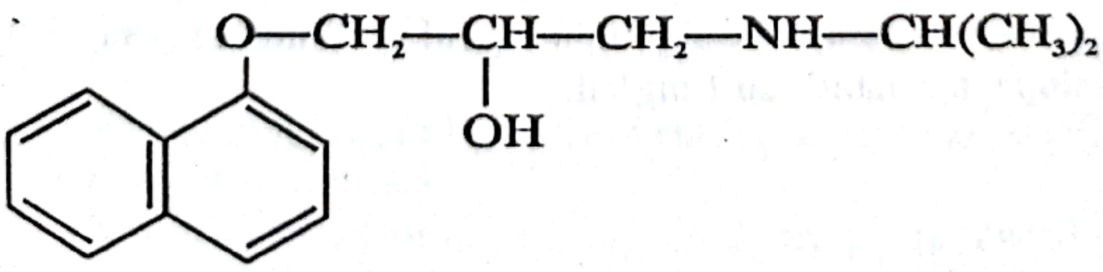


Fig. 98. Propranololul

Propranololul este un medicament din grupa ß-blocantelor adrenergice.

Acţiuni:

- principala acţiune este de protejare a inimii faţă de acţiunea stimulantă, aritmogenă a simpaticului şi a cathecolaminelor circulante;

- scade consumul de oxigen cu reducerea hipoxiei, deci suprimarea unei alte cauze responsabile de aritmie;

- mai exercită efecte de tip chinidinic:

a. deprimă automatismul sinusal provocând bradicardie;

b. scade automatismul extrasinusal (prin micşorarea pantei depolarizării spontane diastolice şi creşterea pragului de declanşare a potenţialului de acţiune);

c. scade conducerea atrio-ventriculară;

d. scade responsivitatea membranară.

Eficacitatea este cu atât mai evidentă cu cât participarea simpatico-cathecolaminică este mai intensă.

Propranololul este lipsit de activitate simpaticomimetică intrinsecă.

Prezintă dezavantajul că exercită o acţiune inotropă negativă destul de evidentă şi blochează neselectiv receptorii ß-adrenergici, ceea ce îl face periculos în insuficienţa cardiacă (bolnavii trebuiesc digitalizaţi), în stadiul acut al infarctului de miocard şi în astmul bronşic.

Preparate. Mod de administrare. Doze

Se administrează oral, 40-60 mg/zi, fracţionat, şi se creşte doza până la 80-100 mg/zi.

I.v., se administrează în perfuzie lentă, în 10-15 minute 0,1 mg/kg.

Se prezintă sub formă de tablete de 10, 20, 40, 60 şi 90 mg, capsule de 80, 120, 160 mg, cu eliberare lentă a substanţei active, soluţie de uz intern, cu 4 mg/ml, 8 mg/ml şi 80 mg/ml şi sub formă de soluţie injectabilă, cu 1 mg/ml.

Scanned with OKEN Scanner

2. Pindololul

Pindololul este de 30-40 ori mai puternic decât propranololul şi deprimă mai puţin contractilitatea miocardului. Obişnuit se administrează 15-60 mg/zi oral, sau 1 mg /zi, i.v.

3. Practololul

Practololul prezintă avantajul că este selectiv pe receptori, fiind un $ß_1$-blocant, dar posedă şi slabă acţiune adrenomimetică intrinsecă. Are în general aceleaşi indicaţii ca şi propranololul, fiind util îndeosebi la astmatici.

Administrarea se face pe cale orală: se administrează iniţial o doză test de 50 mg (pentru depistarea eventualelor fenomene de idiosincrazie), apoi se creşte la 100 mg de 2 ori pe zi la 12 ore.

Pe cale i.v. se administrează 5-60 mg şi se întrerupe treptat pentru a se evita accidentele întreruperii bruşte a tratamentului.

Cu efecte asemănătoare mai sunt **Metoprololul, Atenololul,** etc. (Vezi capitolul corespunzător din SNV).

4. Acebutololul (Sectral®)

Efecte farmacodinamice:

- scade puţin frecvenţa cardiacă;
- nu deprimă miocardul;
- protejează cordul de agresiunea simpato-adrenergică;
- prezintă cardioselectivitate evidentă, putând fi administrat la astmatici;
- scade presiunea arterială, atât sistolică cât şi diastolică, rapid şi persistent şi previne creşterile tensionale la efort şi stres.

Efectele secundare sunt minime. Se poate administra la diabetici, iar la astmatici, cu prudenţă în puseele evolutive.

Este contraindicat în bloc atrio-ventricular complet, insuficienţă cardiacă decompensată.

Se administrează oral, 200 mg de 2 ori pe zi, având o acţiune prelungită şi este bine tolerat.

Se prezintă sub formă de capsule de 200 şi 400 mg.

Scanned with OKEN Scanner

2. Pindololul

Pindololul este de 30-40 ori mai puternic decât propranololul şi deprimă mai puţin contractilitatea miocardului. Obişnuit se administrează 15-60 mg/zi oral, sau 1 mg /zi, i.v.

3. Practololul

Practololul prezintă avantajul că este selectiv pe receptori, fiind un β_1-blocant, dar posedă şi slabă acţiune adrenomimetică intrinsecă. Are în general aceleaşi indicaţii ca şi propranololul, fiind util îndeosebi la astmatici.

Administrarea se face pe cale orală: se administrează iniţial o doză test de 50 mg (pentru depistarea eventualelor fenomene de idiosincrazie), apoi se creşte la 100 mg de 2 ori pe zi la 12 ore.

Pe cale i.v. se administrează 5-60 mg şi se întrerupe treptat pentru a se evita accidentele întreruperii bruşte a tratamentului.

Cu efecte asemănătoare mai sunt **Metoprololul, Atenololul,** etc. (Vezi capitolul corespunzător din SNV).

4. Acebutololul (Sectral®)

Efecte farmacodinamice:

- scade puţin frecvenţa cardiacă;
- nu deprimă miocardul;
- protejează cordul de agresiunea simpato-adrenergică;
- prezintă cardioselectivitate evidentă, putând fi administrat la astmatici;
- scade presiunea arterială, atât sistolică cât şi diastolică, rapid şi persistent şi previne creşterile tensionale la efort şi stres.

Efectele secundare sunt minime. Se poate administra la diabetici, iar la astmatici, cu prudenţă în puseele evolutive.

Este contraindicat în bloc atrio-ventricular complet, insuficienţă cardiacă decompensată.

Se administrează oral, 200 mg de 2 ori pe zi, având o acţiune prelungită şi este bine tolerat.

Se prezintă sub formă de capsule de 200 şi 400 mg.

Scanned with OKEN Scanner

Antiaritmicele din clasa a III-a

Antiaritmicele din clasa a III-a prezintă următoarele efecte farmacodinamice:

- prelungesc durata potenţialului de acţiune şi a perioadei refractare în atrii, nodulul atrio-ventricular, ventricul şi căi accesorii, predominant pe seama procesului de repolarizare în faza 2, fenomen atribuit inhibării efluxului de potasiu;
- blochează canalele rapide pentru sodiu (cele inactive), în cursul repolarizării;
- determină blocarea slabă a canalelor pentru calciu.

1. Amiodarona (Cordarone®)

Amiodarona este un compus iodat de sinteză care are proprietăţi antiaritmice cu spectru larg.

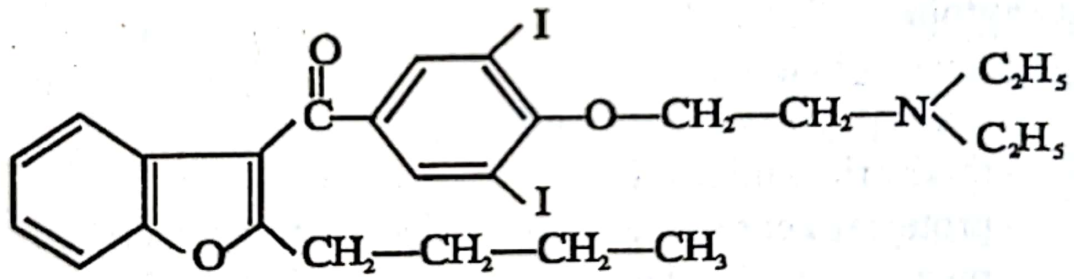


Fig.99. Amiodarona

Efecte farmacodinamice:

Amiodarona micşorează frecvenţa sinusală şi încetineşte conducerea atrioventriculară. Intervalul QT este mult prelungit, mai puţin durata QRS. Durata potenţialului de acţiune şi a perioadei refractare este mărită la nivelul atriului, nodulului atrioventricular şi ventriculului. La bolnavii cu sindrom Wolf-Parkinson-White perioada refractară este alungită şi conducerea întârziată, până la blocare, în căile accesorii.

Prelungirea duratei potenţialului de acţiune şi a perioadei refractare se face predominant pe seama alungirii procesului de repo-

Scanned with OKEN Scanner

larizare, mai ales în faza a 3-a, fenomen atribuit inhibării efluxului de potasiu. Impiedică, de asemenea, influxul de sodiu, blocînd canalele membranare rapide, îndeosebi pe cele în stare inactivată (în cursul repolarizării). Aceasta explică efectul mai marcat, atunci când potenţialele de acţiune sunt mai durabile, potenţialul de repaus mai puţin negativ şi descărcările mai frecvente. Se produce şi o blocare slabă a canalelor de calciu.

Amiodarona este şi un antianginos eficace. Administrată oral, se absoarbe parţial şi lent. În primele zile de tratament se acumulează cu încetul în diferite ţesuturi, mai ales în muşchi şi în ţesut adipos. Concentraţia plasmatică maximă se realizează după 5 zile. Nivelul plasmatic eficace este de 0,5-2,5 g/ml. Valorile mai mari de 2,5 g/ml comportă probabil riscuri toxice. Eliminarea începe după câteva zile şi se echilibrează cu aportul, după o lună de tratament. După oprirea tratamentului, eliminarea se prelungeşte pe o perioadă de până la 7 luni. Aşa se explică de ce efectul se instalează lent în cazul tratamentului oral şi este de lungă durată (uneori sunt necesare câteva săptămâni până la realizarea efectului maxim, iar după oprirea medicaţiei, efectul se menţine aproximativ 10 zile). În cazul injectării i.v., efectul este maxim în primele 15 minute şi se menţine circa 4 ore (dacă injecţiile nu se repetă).

Amiodarona este eficace în aritmii ventriculare şi supraventriculare, rezistente la alte tratamente. Au fost semnalate rezultate bune în tratamentul de durată al tahicardiei ventriculare recurente şi în fibrilaţia atrială cu sindrom Wolf-Parkinson-White.

Medicamentul este în general bine suportat circulator şi poate fi folosit la bolnavi cu insuficienţă cardiacă sau infarct acut de miocard. Produce bradicardie marcată la persoanele cu boala nodulului sinusal şi bloc şi la cele cu boală a nodulului atrio-ventricular.

Reacţii adverse

Reacţiile adverse extracardiace sunt frecvente şi pot fi grave în caz de supradozare:

- O mare parte din bolnavi prezintă microdepozite pigmentare (cu lipofuxină şi melanină) în cornee, care pot apare încă din primele săptămâni de tratament, sunt asimptomatice şi sunt lent reversibile, la oprirea tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

- Rareori, apar tulburări vizuale (reducerea acuităţii, halouri colorate strălucitoare) care impun micşorarea dozei sau încetarea tratamentului.

- Microcristalele depuse în piele pot fi cauză de fotosensibilizare (se va evita expunerea la soare).

- La unii bolnavi apar fenomene de disfuncţie tiroidiană (5 %), cu hipotiroidism, mai rar cu hipertiroidism, lent reversibile. Înaintea şi în timpul tratamentului, este necesară evaluarea funcţiei tiroidei.

- Alte reacţii adverse constau în tulburări de ordin neurologic: cefalee, parestezii, tremor, ataxie. Aceste tulburări sunt relativ rare (mai puţin de 5 %) pentru dozele uzuale, dar frecvente pentru dozele mari.

- Injectarea i.v. poate fi cauză de hipotensiune, senzaţie de căldură, sudoraţie, greaţă, fenomene ce sunt reversibile.

Contraindicaţii:

- bradicardie sinusală;
- bloc sinoatrial şi atrio-ventricular;
- boli ale tiroidei;
- la femeile însărcinate (risc tiroidian fetal).

2. Bretylium tosilate (Bretylium®, Bretylol®)

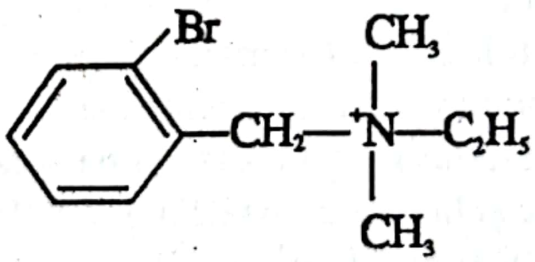


Fig. 100. Bretylium

Manifestă acţiune antiaritmică prin prelungirea perioadei refractare. Este util în prevenirea fibrilaţiei ventriculare şi în suprimarea tahiaritmiei ventriculare. Se prezintă sub formă de soluţie cu 50 mg/ml, pentru administrare injectabilă.

Scanned with OKEN Scanner

Antiaritmice din clasa a IV-a

Antiaritmicele din clasa a IV-a prezintă următoarele efecte farmacodinamice:

- inhibă influxul ionilor de calciu, prin canalele lente membranare (prelungesc starea de inactivare a canalelor); - acţiunea antiaritmicelor acestei clase este operantă numai pentru ţesuturile miocardice cu răspuns lent, îndeosebi nodulul atrio-ventricu-lar, dar şi cel sinusal;
- întârzie influxul calcic în faza de platou a repolarizării (faza 2);
- scad frecvenţa sinusală;
- scad viteza de conducere în nodulul sinusal şi atrio-ventricular, întârzierea transmisiei fiind mai marcată pentru frecvenţe mari ale impulsurilor;
- cresc perioada refractară a nodulului atrio-ventricular, reduc capacitatea acestuia de a conduce impulsurile supraventriculare la ventricul, blocând posibilitatea nodulului atrio-ventricular de a fi punct de reintrare.

În condiţiile miocardului bolnav, generarea potenţialului de acţiune poate deveni dependentă de influxul de calciu şi la nivelul fibrelor Purkinje, circumstanţă în care efectul deprimant al blocantelor de calciu devine operant şi în această regiune a miocardului.

Reprezintă medicaţia de primă alegere în tahicardiile paroxistice supraventriculare, unde provoacă conversie la ritmul sinusal.

Trebuie folosite cu prudenţă şi discernământ, deoarece, prin scăderea influxului de calciu pot determina bradicardie marcată şi bloc atrio-ventricular.

1. Verapamilul (Isoptin®)

Este principalul blocant al canalelor calciului folosit ca antiaritmic.

Este indicat în tahicardii paroxistice supraventriculare, fibrilaţia atrială. În cazul fibrilaţiei atriale cronice, în care este indicată

Scanned with OKEN Scanner

conversia medicamentoasă, ca şi pentru menţinerea ritmului sinusal, după cardioconversiuni, se poate folosi asociaţia Verapamil-Chinidină (cu prudenţă). Eficacitatea în aritmiile ventriculare este controversată. Au fost semnalate unele beneficii, curative şi profilactice, la bolnavii cu tahicardie ventriculară şi angină vasospastică.

Verapamilul are proprietăţi antianginoase şi antihipertensive. Administrat oral, are o biodisponibilitate mică (19 %) din cauza inactivării în proporţie mare, la primul pasaj hepatic.

Se leagă de proteinele plasmatice (90 %), se distribuie larg în organism, inclusiv în S.N.C.; trece în lapte (trebuie evitat la mamele care alăptează). Eliminarea se face predominant după metabolizare hepatică de către oxidantele microsomiale. La bătrâni, metabolizarea deficitară creşte riscul de acumulare. La cirotici, dozele trebuie micşorate, deoarece metabolizarea hepatică este redusă, fixarea de proteinele plasmatice se face în proporţie mai mică.

Verapamilul se administrează şi i.v.. În urgenţe (tahicardie paroxistică supraventriculară, flutter sau fibrilaţie atrială cu răspuns ventricular rapid) se injectează i.v. lent 5 mg, (sub control), apoi, la nevoie, încă 5 mg, după 5-10 minute. Dacă este necesar se continuă cu o perfuzie i.v., 5-10 mg/oră, până la un total de 100 mg/zi.

În condiţii cronice (profilaxia tahicardiei paroxistice supraventriculare, reducerea frecvenţei ventriculare în fibrilaţia atrială cronică) se administrează oral, câte 80-160 mg (1-2 comprimate) de 3 ori/zi. Se începe cu doze mici, crescând progresiv. Verapamilul este bine suportat când este administrat oral şi utilizat corect.

Efecte adverse:

- O serie de efecte adverse sunt legate de acţiunea vasodilatatoare: ameţeli, cefalee, hipotensiune, edeme (survin cu o frecvenţă de 1-3 %).

- Blocul atrio-ventricular sever, bradicardia marcată, insuficienţa cardiacă sunt mai rare.

- În cazul injectării i.v., există riscul de reacţii adverse cardiace grave. Deşi rar (mai puţin de 1 %), se pot produce tahicardie, chiar fibrilaţie ventriculară (la bolnavii cu fibrilaţie atrială şi sindrom W.P.W., bradicardie extremă, chiar asistolie), hipotensiune marcată. De aceea injecţia trebuie făcută lent şi cu multă prudenţă.

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicaţii:

- insuficienţa cardiacă moderată sau gravă;
- bloc atrio-ventricular avansat (grad II sau III);
- boala nodulului sinusal (cu excepţia purtătorilor de stimulator electric);
- fibrilaţie atrială sau flutter atrial cu sindrom W.P.W.;
- hipotensiune;
- şoc cardiogen.

Alte medicamente cuprinse în grupa a IV-a de antiaritmice sunt Diltiazemul, Nifedipina. Se folosesc mai ales pentru tratamentul HTA, având efecte în special asupra canalelor de Ca^{2+} din musculatura netedă vasculară, în special Nifedipina.

Antiaritmice din clasa a V-a

Cuprinde agenţi selectivi cu acţiune bradicardizantă asupra tahicardiilor sinusale, cu efect asupra canalelor de potasiu şi cu absenţa efectului asupra canalelor de sodiu. Aceste antiaritmice prezintă următoarele efecte farmacodinamice:

- influenţează şi translocaţia anionilor, în special a clorului, cu efecte care persistă în prezenţa Atropinei;
- reduc amplitudinea şi depolarizarea lentă diastolică în nodulul sinusal.

Antiaritmice din clasa a VI-a

Sunt reprezentate de agenţi farmacologici cu structuri variate şi cu mecanisme diferite de realizare a efectului antiaritmic.

Scanned with OKEN Scanner

1. Adenozina

Adenozina este un nucleozid întâlnit natural în organism. Timpul de înjumătăţire plasmatic este de mai puţin de 10 secunde.

Mecanism de acţiune

Adenozina creşte conductanţa ionului de K^+ şi inhibă influxul de Ca^{2+} indus de AMPc.

Efecte farmacodinamice

După administrarea Adenozinei, se produce inhibarea directă a conducerii atrio-ventriculare şi creşterea perioadei refractare în nodulul atrio-ventricular, în schimb, efectele asupra nodulului sino-atrial sunt de intensitate medie.

Indicaţii

Este medicamentul de elecţie în tahicardiile supraventriculare paroxistice (eficienţă 90-95 % şi durată foarte scurtă de acţiune). Poate fi eficient şi în unele cazuri de tahicardie ventriculară.

Efecte adverse:

- roşeaţă (20 %);
- dispnee (uneori, prin bronhospasm), la 10 % dintre pacienţii trataţi;
- bloc atrio-ventricular, de scurtă durată;
- rar, cefalee, hipotensiune, greţuri, parestezii.

Preparate, Mod de administrare, Doze

* **Adenozina** (Adenocard®) se prezintă sub formă de soluţie injectabilă, conţinând 6 mg/2 ml.

Se administrează pe cale i.v., în doză de 6 mg (la prima administrare), putând fi urmată, dacă este necesar, de o doză de 12 mg.

Scanned with OKEN Scanner

2. Clorura de potasiu

Clorura de potasiu este eficace în cazuri de hiperexcitabilitate cardiacă produsă prin hipopotasemie, survenită în urma pierderilor mari de potasiu, după diuretice saluretice, enterocolite, intoxicaţie cu cardiotonice. Se administrează oral, în caşete, câte 1 g de 2-3 ori/zi, sau în perfuzie lentă i.v.. La doze excesive, poate produce fibrilaţie sau stop cardiac.

3. Magneziul

Este indicat pentru pacienţii cu aritmii induse de digitalice, care prezintă hipomagnezemie.

Mecanismul de acţiune nu este cunoscut. Se ştie însă, că Mg^{2+} influenţează Na^+,K^+-ATPaza, canalele de Na^+,unele canale de K^+ şi canalele de Ca^{2+}.

Magneziul mai este util şi la persoanele care prezintă sindrom de alungire a intervalului QT.

Se administrează sub formă de sulfat de magneziu, în soluţie 25 %, pe cale i.v. Dozele sunt variabile în funcţie de valoarea hipomagnezemiei. Doza medie este de 0,2-0,8 ml/kgc/zi, din soluţia 25 %.

4. Trimetazidina (Vastarel 20®)

Are şi efect antiaritmic, prin următoarele mecanisme:

- scăderea sau inhibarea producerii post-depolarizărilor întârziate;
- blocarea dependentă de doză a fluxului ionic de Na^+.

(Pentru detalii, vezi capitolul "Antianginoase").

5. Digitalice (Vezi capitolul "Tonice cardiace").

Scanned with OKEN Scanner

FARMACOLOGIA TULBURĂRILOR DE METABOLISM LIPIDIC SI A ATEROSCLEROZEI

În patogenia aterosclerozei participă mai mulţi factori, dintre care mai importanţi sunt:

1. tulburări în metabolismul lipidelor plasmatice;
2. tulburări în activitatea şi starea peretelui arterial;
3. tulburări în coagulare şi fibrinoliză.

I. Medicamente utile în tulburările de metabolism a lipidelor plasmatice:

În ATS se constată o perturbare a echilibrului lipidelor serice, cu creşterea diverselor fracţiuni, în proporţii variabile, rezultând diferite tipuri de hiperlipoproteinemie.

Lipoproteinele plasmatice se pot separa prin electrofore-ză sau prin ultracentrifugare în patru grupe:

a. chilomicroni sunt cele mai mari particule de lipoproteine;

b. pre-ß-lipoproteine (VLDL): sunt lipoproteine cu densitate foarte joasă;

c. ß-lipoproteine (LDL) sunt lipoproteine cu densitate joasă;

d. α-lipoproteine (HDL) sunt lipoproteine cu densitate mare.

Aceste fracţiuni conţin proporţii diferite de fosfolipide, trigliceride, colesterol (esterificat şi liber). Această separare a lipoproteinelor a servit la clasificarea tipurilor şi formelor de hiperlipoproteinemie.

Mary J. Malloy şi John P. Kane (citaţi de B.Katzung, 1992) enumeră următoarele cauze ale hiperlipoproteinemiilor secundare:

1. Cauzele hipertrigliceridemiilor secundare:
   - diabetul zaharat;
   - ingestia de alcool;
   - nefrozele severe;
   - insuficienţele estrogenice;

Scanned with OKEN Scanner

- uremia;
- excesele de corticosteroizi;
- hipotiroidismul;
- bolile cu depozit de glicogen;
- hipopituitarismul;
- acromegalia;
- tulburări ale complexului Ig-lipoproteină.

2. Cauzele hipercolesterolemiilor secundare:
- hipotiroidismul;
- unele nefroze;
- în cursul tratamentului lipemiei;
- tulburări ale complexului Ig-lipoproteină;
- anorexia nervoasă;
- colestaze;
- hipopituitarismul;
- excesele de corticosteroizi.

Aceiaşi autori clasifică hiperlipoproteinemiile primare şi indică posibilităţile de tratament medicamentos corespunzătoare, astfel:

1. Chilomicronemia primară (deficienţă familială de lipoproteinlipază sau de cofactor); chilomicroni şi VLDL crescuţi; se rezolvă prin dietă.

2. Hipertrigliceridemia:

a. severa (chilomicroni şi VLDL crescuţi); necesită monoterapie cu Niacin/ Gemfibrozil/ Clofibrat sau asociaţii: Niacin + Gemfibrozil sau Clofibrat;

b. moderată (VLDL şi chilomicroni crescuţi); necesită monoterapie cu Gemfibrozil/Clofibrat.

3. Hiperlipoproteinemia familială combinată (multiplă):

a. cu VLDL crescute: se indică monoterapie cu Niacin/ Gemfibrozil/ Clofibrat;

b. cu LDL crescute: se indică monoterapie cu răşini schimbătoare de ioni/ Niacin/ Lovastatin sau asociaţii: Niacin + Răşină sau Lovastatin;

c. cu VLDL şi LDL crescute: se indică monoterapie cu Niacin sau asociaţii: Niacin + Răşină sau Lovastatin; Clofibrat + Răşină;

Scanned with OKEN Scanner

4. Dis-ß-lipoproteinemia familială cu fragmente de VLDL şi fragmente de chilomicroni crescute: se indică monoterapie cu: Clofibrat/ Gemfibrozil/ Niacin.

5. Hipercolesterolemia familială:

a. la heterozigoţi (LDL crescute); se indică monoterapie cu Răşină/ Lovastatin/ Niacin sau asociaţii între două sau trei din aceste medicamente;

b. la homozigoţi (LDL crescute); se indică monoterapie cu Probucol/ Niacin sau asociaţii: Răşină + Niacin + Lovastatin sau Probucol + Niacin + Lovastatin.

6. Hiperlipoproteinemia cu Lipoproteina (a), în care lipoproteina (a) este crescută: se indică monoterapie cu Niacin sau asociaţia Niacin sau asociaţii Niacin + Lovastatin.

7. Hipercolesterolemii neclasificate; se pot trata cu: Răşină/ Lovastatin/ Niacin/ Clofibrat/ Gemfibrozil.

Înainte de a trece la terapia combinată, se încearcă eficienţa terapiei cu un singur medicament.

În general, tratamentul este numai adjuvant, fiind eficace numai atât timp cât se administrează preparatul (prin utilizare de lungă durată, antrenează efecte adverse cu risc crescut). Aceste medicamente pot acţiona prin diferite mecanisme:

1. Inhibitoare ale aportului exogen de colesterol:

1.1. Sitosterolii (Fitosterolii): - extraşi din plante, acţionează competitiv cu colesterolul.

1.2. Colestiramina şi Colestipolul - sunt utilizate numai în hiperlipoproteinemiile cu nivele crescute de LDL. La pacienţii cu hipertrigliceridemii, ca şi la cei cu LDL crescute, nivelele VLDL pot fi şi mai mult crescute în timpul tratamentului cu răşini.

Colestipol-ul şi Colestiramina sunt răşini polimerice schimbătoare de ioni, insolubile în apă: Ele leagă acizii biliari în lumenul intestinal şi împiedică reabsorbţia lor. Clorurile sunt eliberate din si-

Scanned with OKEN Scanner

tusurile de legare, din compuşii cu amoniu cuaternar cationic, legând în schimb acizii biliari, dar răşina însăşi nu este absorbită.

Indicaţii:

- hipercolesterolemie familială heterozigotă (scade cu aproximativ 20 % LDL, când se utilizează doza maximă);
- împreuna cu Niacin-ul, se poate folosi în hiperlipidemiile combinate (în aceste afecţiuni folosirea numai a răşinei, ar duce la o creştere şi mai mare a nivelelor de VLDL);
- pacienţi cu colestaze şi acumulări de săruri biliare.

Interacţiuni medicamentoase:

- deoarece leagă glicozizii digitalici, răşinile pot fi utilizate pentru a creşte rata de eliminare a digitalicelor din tractul gastro-intestinal, în intoxicaţiile severe cu digitalice;
- răşinile pot afecta absorbţia unor medicamente cum ar fi: glicozizii digitalici, thiazidele, Warfarina, Tetraciclina, Vancomicina, Tiroxina, Sărurile de fier, Acidul folic, Fenilbutazona, Aspirina;
- se recomandă o medicaţie adiţionala (cu excepţia Niacin-ului), cu o oră înainte de administrarea răşinei, pentru a asigura o absorbţie adecvată a acesteia.

Preparate. Mod de administrare. Doze:

* **Colestipolul** (Colestid®) şi Colestiramina (Questran®) sunt preparate granulare, în pachete de 5 g şi 4 g.

Se recomandă o creştere gradată a dozei, de la 5 g sau 4 g/zi pâna la 20 g/zi, pe cale orală. Se pot administra maxi-mum 30-32 g/zi, pentru a obţine un efect maxim.

La copii, doza este de 10-20 g/zi. Răşinile se amestecă cu apă sau sucuri (timp de un minut). Se administrează în 2 sau 3 doze parţiale, odată cu alimentele.

Efecte secundare:

- constipaţie şi senzaţie de balonare (ambele sunt amelio-rate prin dietă adecvată, bogată în fibre greu digerabile);
- arsuri epigastrice, diaree (foarte rar);
- la persoanele cu boli intestinale sau colestaze, răşinile pot determina steatoree;

Scanned with OKEN Scanner

- malabsorbţia vitaminei K, cu hipoprotrombinemie (măsurarea timpului de protrombină este necesară la pacienţii care fac tratament cu răşini şi anticoagulante);
- malabsorbţia acidului folic (rar);
- creşte riscul formării de calculi biliari, mai ales la persoanele obeze (rar);
- "piele uscată" (se foloseşte Lanolina).

2. Inhibitoare ale biosintezei colesterolului şi reglatoare ale transportului sanguin:

2.1. Clofibratul (Atromid-S®)

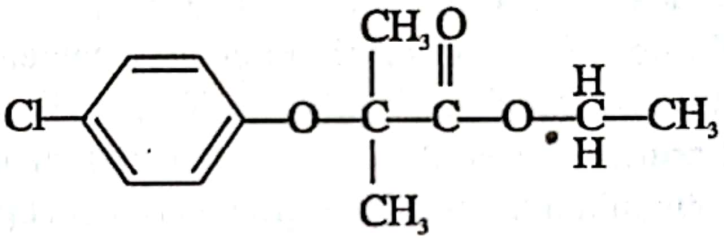


Fig. 101. Clofibrat

Acţiuni:

- scade mai mult pre-ß-lipoproteinele şi trigliceridele şi mai puţin colesterolul şi acizii graşi liberi;
- activează lipoproteinlipaza;
- activează fibrinoliza, scade adezivitatea plachetară, potenţează unele anticoagulante orale.

Partea activă este acidul clor-fenoxi-izobutiric; circulă în sânge legat puternic de albumină. Acest acid se fixează în ficat şi pe locurile ocupate normal de acizii graşi şi îi dislocă.

Indicaţii:

- hiperlipoproteinemii de tip dis-ß-lipoproteinimii familiale, hipertrigliceridemii endogene cu severitate moderată, tulburări cu LDH moderat crescut;
- coronarieni.

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicaţii:
- hepatici;
- renali;
- sarcină.

Efecte adverse:
- tulburări digestive (greaţă, diaree);
- slăbiciune;
- crampe şi dureri musculare;
- scăderea diurezei
- accidente tromboembolice;
- pancreatite;
- litiază biliară.

Interacţiuni medicamentoase:
- creşte activitatea anticoagulantelor orale şi a antidiabeticelor orale.

Doze: 2-4 perle x 2-3/zi (o perlă are 250 mg de substanţă activă).

2.2. Gemfibrozil (Lopid®) este mai recent introdus, având proprietăţi asemănătoare cu medicamentul de origine, din punct de vedere farmacologic.

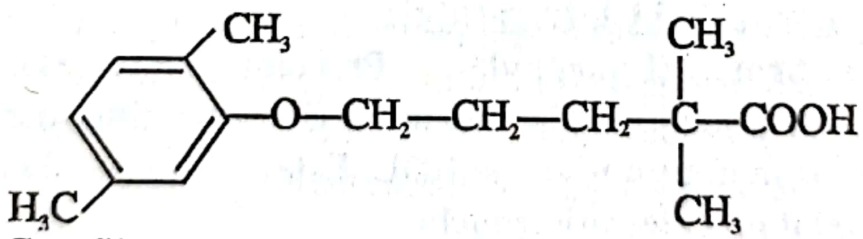


Fig. 102. Gemfibrozil

Molecula de Gemfibrozil diferă de Clofibrat prin lanţul lui alifatic şi prezenţa grupărilor 2-metilice, într-o proporţie mai mare decât prin atomul de clor şi grupul "fenoxi". Gemfibrozil este absorbit în cantitate mare la nivel intestinal şi este puternic legat de proteinele plasmatice. Prezintă circuit enterohepatic şi trece uşor prin placentă. Timpul de înjumătăţire plasmatic este de 1 oră şi jumătate. 70 % este eliminat nemodificat prin rinichi. Totuşi, ficatul

Scanned with OKEN Scanner

modifică unele părţi ale medicamentului, cum ar fi grupările metil, la hidroximetil sau derivaţi carboxilici şi alte părţi ale compusului, la quinol.

Acţiuni:

- scade lipoliza în ţesutul adipos;
- scade nivelele VLDL din plasmă;
- determină o scădere uşoară a nivelelor LDL;
- determină o creştere moderată a HDL şi a colesterolului.

Doza: uzual, oral, 600 mg x 2/zi.

Efecte secundare şi adverse:

- prurit cutanat;
- simptome gastro-intestinale şi musculare;
- creşte nivelele sanguine ale transaminazelor şi fosfatazelor alcaline, scade numărul leuco-citelor şi hematocritul.

Interacţiuni medicamentoase:

- potenţează acţiunea cumarinicelor şi acţiunea anticoagulantelor indandionice;
- în timpul terapiei asociate cu Gemfibrozil, trebuie reduse dozele acestui medicament.

2.3. Alţi congeneri ai Clofibratului:

2.3.1. Fenofibrat (Lipanthyl®, Procetofene®) este foarte asemănător în acţiune cu Clofibratul şi Gemfibrozilul, dar el poate reduce uneori mai mult nivelele LDL. Este hidrolizat până la anion şi este excretat mai ales prin rinichi.

Doze: 100 mg x 3/zi.

2.3.2. Bezafibrat (Bezalip®, Cedur®) seamănă cu Clofibratul şi Gemfibrozilul în efectele asupra VLDL şi este asemănător cu Fenofibratul, dar poate uneori să scadă mai mult nivelele LDL.

Doze: 200 mg x 3/zi.

2.4. Acidul nicotinic (Vitamina PP(+), Niacin®) scade nivelele VLDL şi LDL în plasmă la pacienţi cu diferite tipuri de hiperlipidemii. Este o vitamină hidrosolubilă. În organism este transformată

Scanned with OKEN Scanner

în amidă, care este încorporată în niacinamid-adenin-dinucleotid (NAD). Este excretată în urină fie nemodificată, fie sub formă de niacinamidă, N-metil-2-piridon-3-carboxamidă, N-metil-2-piridon-5-carboxamidă şi alţi metaboliţi în cantităţi mai mici.

Mecanismul primar de acţiune implică probabil inhibarea secreţiei VLDL, determinând în "cascadă", scăderea producţiei de LDL. S-a demonstrat reducerea încorporării aminoacizilor în apo-VLDL. Creşterea clearenceului VLDL pe calea proteinlipazei contribuie la efectul de reducere a nivelului trigliceridelor după administrarea de acid nicotinic. Medicamentul nu are efect asupra producţiei de acizi biliari. Excreţia sterolilor neutri în materiile fecale este crescută, de asemenea colesterolul este mobilizat din polii tisulari. O nouă stare metabolică stabilă caracterizează organismul în timpul administrării cronice a acestui medicament. Colesterogeneza este inhibată, efect care persistă când se administrează răşini schimbătoare de ioni, care leagă acizii biliari. Reducerea sintezelor de colesterol în ficat poate creşte captarea hepatică a LDL ca suport al creşterii sintezelor de acid biliar indusă de răşină. Proporţia catabolismului este scăzută pentru HDL, asociat cu o creştere a subfracţiei HDL_2 şi nivelele înalte de HDL-colesterol şi apo-A-I în plasmă.

Procesele de aterogeneză sau tromboză pot fi influenţate printr-o scădere marcată a nivelului de fibrinogen circulant produsă de acidul nicotinic şi creşterea nivelului de activator al plasminogenului tisular. Acidul nicotinic este un puternic inhibitor al sistemului de lipaze intracelulare din ţesutul adipos, posibil prin scăderea producţiei de VLDL prin reducerea fluxului acizilor graşi liberi la nivelul ficatului. Nu s-a demonstrat totuşi, cu precizie, o inhibare susţinută a lipolizei.

Indicaţii:

- asociat cu răşini care leagă acizii biliari este indicat în:
- hipercolesterolemie familială heterozigotă;
- unele cazuri de nefroze;
- lipemia severă mixtă (care nu răspunde total la măsurile dietetice);
- hiperlipoproteinemie combinată;
- dis-ß-lipoproteinemie familială;

Scanned with OKEN Scanner

- singur sau asociat cu Lovastatin sau Neomicin, în tratamentul hipercolesterolemiilor.

Doze: între 1,5-3,5 g/zi şi 2-6,5 g/zi, oral, divizate în doze parţiale în funcţie de tipul dislipidemiei.

Efecte secundare:

- vasodilataţie cutanată şi senzaţie de căldură. Luând 0,3 g acid acetilsalicilic cu 30-60 min înainte de administrarea acestui medicament, se poate preveni acest efect mediat de PG. Tahifilaxia la aceste efecte apare în câteva zile, la un anumit nivel al dozei administrate.
- cutanat: prurit, rash cutanat, acantoza nigricans;
- greţuri, disconfort abdominal (se poate continua tratamentul prin scăderea dozei sau prin administrare de antiacide). Medicamentul poate fi utilizat la pacienţi cu boli peptidice severe.
- pot apare creşteri moderate ale nivelului transaminazelor sau ale fosfatazei alcaline, fără ca acestea să fie asociate cu toxicitate hepatică serioasă (totuşi, funcţia hepatică trebuie investigată cu regularitate); acest efect este reversibil şi devine minim dacă doza zilnică este crescută nu mai puţin de 2,5 g/lună. Foarte rar, poate apare efect hepatotoxic sever şi atunci trebuie întreruptă administrarea medicamentului.
- toleranţa la carbohidraţi poate fi moderat afectată, dar acest efect este reversibil. La unii pacienţi cu diabet latent, totuşi, acest efect poate fi mai evident şi incomplet reversibil.
- la 1/2 din pacienţii trataţi apare hiperuricemie şi agravarea gutei (dacă aceasta era prezentă);
- foarte rar, apar aritmii (mai ales atriale), ambliopia toxică.

2.5. Xantinol nicotinat (Complamin®, Sadamine®) acţionează ca şi acidul nicotinic, cu avantajul că este mai bine tolerat.

Doze: 150-450 mg x 3/zi, oral sau 300 mg/zi i.m. sau i.v.

2.6. Estrogenii

S-a dovedit că HDL este corelat invers cu ATS. Nu s-a clarificat cum ar acţiona (dacă previn sau reduc depunerea lipidelor în celulele intimei). Se ştie că HDL sunt produse în ficat, nu sunt afec-

Scanned with OKEN Scanner

tate de dietă şi sunt crescute prin administrarea estrogenilor (în perioada de activitate genitală, femeia are colesterolul mai scăzut decât bărbatul, iar HDL este mai crescut la bărbat). HDL are efect major în epurarea colesterolului acumulat în celulele periferice.

Administrarea de estrogeni, parenteral, în post menopauză este eficace în hiperlipoproteinemia de tip II. Estrogeni de sinteză administraţi oral, se concentrează în vena portă şi stimulează sinteza hepatică a trigliceridelor şi VLDL, crescând riscul trombo-embolic. Unii cercetători sunt de părere că estrogenii ar fi eficace în faza precoce a aterogenezei, reducând colesterolul din LDL, în timp ce în faza mai tardivă favorizează coagularea intravasculară şi predispun la tromboză.

2.7. Neomicina

Este antibiotic aminoglicozidic slab absorbit, inhibă reabsorbţia colesterolului la fel ca şi a acizilor biliari producând o scădere moderată a nivelelor LDL. Excreţia acidului biliar este crescută şi conţinutul total al organismului în colesterol este scăzut. El este eliminat din plasmă prin rinichi. Nu este valoros în scăderea nivelelor trigliceridelor.

Doze: 0,5-2 g/zi, divizat în 2 prize. Dozele sunt limitate de efectele secundare severe.

Efecte secundare:

- la doze mici: greţuri, crampe abdominale, diaree, malabsorbţie;
- la pacienţi cu boli intestinale, absorbţia medicamentului poate fi crescută, astfel încât pot apare foarte frecvent efecte toxice otice, hepatice, hematopoetice;
- Neomicina "lezează" absorbţia glicozizilor digitalici. Ar trebui să nu se administreze la pacienţii cu afecţiuni renale.

2.8. Inhibitori competitivi ai HMG-CoA-reductazei

Inhibitorii competitivi ai HMG-CoA-reductazei sunt analogi structurali ai HMG-CoA-reductazei. Mai bine studiate au fost două molecule medicamentoase strâns înrudite: Compactin® şi Lovastatin®, precum şi un număr de congeneri ai acestora (de exemplu, Simvastatin®).

Scanned with OKEN Scanner

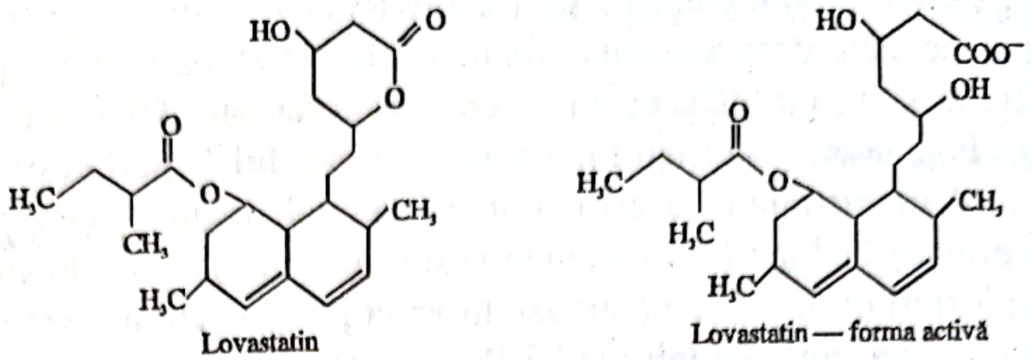


Fig. 103. Lovastatin

Doi inhibitori fungici ai biosintezei colesterolului: Compactin® şi Mevinollin® sunt investigaţi pentru tratamentul hipercolesterolemiei. Aceşti agenţi terapeutici sunt analogi structurali ai substratului pentru HMG-CoA-reductaza, limitând capacitatea enzimei în sinteza sterolilor şi a altor compuşi izoprenoizi.

Nivelele LDL sunt scăzute la aproximativ 40 % dintre pacienţii cu hipercolesterolemie familială, care iau doze de 40 mg/zi Mevinollin. Aceasta este rezultatul inducerii creşterii numărului receptorilor de membrană cu înaltă afinitate pentru LDL, care cresc captarea LDL. Totuşi, creşterea numărului receptorilor în ficat ar putea, de asemenea, să scadă producţia de LDL, prin scoaterea VLDL restante din plasmă.

Deşi dolicholul, ubiquinona şi isopentenyl-adenina sunt sintetizaţi pe calea HMG-Co-A, ei par mai puţin afectaţi decât colesterolul, probabil datorită afinităţii înalte a enzimei HMG-COA-reductaza, în aceste căi, pentru acidul mevalonic.

La acest medicament s-au observat mai puţine efecte secundare.

Lovastatin-ul şi Simvastatin-ul sunt promedicamente lactonice inactive, care sunt hidrolizate în tractul gastrointestinal, rezultând derivaţi activi ß-hidroxilaţi. Pravastatin-ul este un medicament activ de la administrare. Aproximativ 30 % din doza ingerată de Lovastatin este absorbită. Peste 90 % din compusul absorbit trece în sânge în timpul primului său pasaj prin ficat. Cea mai mare parte din doza absorbită este excretată prin secreţie în bilă; circa 10 % este excretat în urină.

Inhibitorii reductazei determină o creştere a receptorilor cu mare afinitate pentru LDL. Acest efect măreşte atât rata fracţiei ca-

tabolice a LDL, cât şi extracţia din ficat a precursorilor LDL (fragmente VLDL), scăzând astfel polul plasmatic al LDL. Sub tratament cu Lovastatin pot apare scăderi modeste ale trigliceridelor plasmatice şi mici scăderi ale nivelului HDL-colesterolului.

Indicaţii:

-singure sau cu răşini ori cu Niacin, în tratamentul tulburărilor cu LDL crescute în plasmă.

Contraindicaţii:

- sarcină;
- alăptare;
- copii.

Doze: **Lovastatin**: 10 mg-80 mg/zi, oral, sub formă de tablete.

2.9. Alte medicamente

2.9.1. Dextrothyroxine (Cholaxin®)

L-tiroxina creşte excreţia sterolului neutru şi oxidarea colesterolului la acizii biliari şi induce receptori LDL pe membranele celulare.

Dextrotiroxina este un analog sintetic care păstrează aceste efecte, cu o anumită scădere a activităţii calorigenice. Totuşi, efectele calorigenice şi adrenergice păstrate sunt suficiente pentru a determina crize de angină şi serioase aritmii la pacienţii trataţi. Din cauza unor boli coronariene ascunse, la unii pacienţi cu hiperlipidemii, acest medicament este foarte puţin utilizat.

2.9.2. Probucol (Lorelco®)

Structura chimică nu seamănă cu a nici unuia dintre agenţii folosiţi pentru scăderea nivelului lipoproteinelor. Are mecanism de acţiune neclarificat, dar poate inhiba biosinteza sterolilor şi creşte captarea LDL în celule. Este lipofilic, se distribuie în ţesutul adipos, unde persistă pentru un timp mai îndelungat.

Efecte secundare (observate la animalele de experienţă):

- aritmii;
- prelungirea intervalului QT;

Scanned with OKEN Scanner

- scădere substanţială a HDL şi colesterolului în plasmă.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Uzual, doza este de 500 mg x 2/zi, pe cale orală: **Probucol** (Lorelco®) se prezintă sub formă de tablete de 250 şi 500 mg.

3. Stimulatoare a catabolismului şi excreţiei colesterolului

Constituie o terapie adjuvantă pe lângă tratamentul de bază.

3.1. Colereticele, prin favorizarea eliminării acizilor biliari, stimulează producerea de noi cantităţi, pe seama colesterolului, ca şi colestiramina.

3.2. Acizii graşi nesaturaţi (linoleic, linolenic, arahidonic)

- scad colesterolul total pe seama celui esterificat, căci ei nu formează colesterol esterificat;
- cresc eliminarea colesterolului;
- sunt utili mai ales profilactic, dar s-a remarcat că folosirea în exclusivitate a grăsimilor nesaturate creşte incidenţa cancerului. Se folosesc sub formă de oleu de porumb, în alimentaţie.

4. Prin alte mecanisme. Numeroase cercetări au pus în evidenţă efectele favorabile ale unor deprimante ale sistemului nervos central în ATS, cum ar fi:

- Barbituricele
- Rezerpina
- Clorpromazina
- Benzodiazepinele

Faptul că acest efect nu s-a observat şi la alte anxiolitice presupune un mecanism de acţiune diferit de acela prin care îşi exercită acţiunea asupra sistemului nervos central.

II. Medicamente care protejează peretele vascular

Aterogeneza presupune:

Scanned with OKEN Scanner

1. Mecanisme iniţiatoare ale leziunilor:

- traumatisme parietale prin: hipoxie, substanţe vasoactive, ca angiotensina, catecholaminele, nicotina, care alterează permeabilitatea endotelială;

- lipsa receptorilor de suprafaţă la lipoproteine, prin care acestea sunt fixate şi încorporate şi prin care este reglată şi sinteza colesterolului în celulă, determină o hiperlipoproteinemie şi o creştere a sintezei intracelulare de colesterol, pe care nu-l mai pot elimina.

- încorporarea de microtrombi datorită unei leziuni antrenate de unul dintre factorii amintiţi, contactul plachetelor sanguine cu colagenul endotelial produc aderarea şi agregarea lor, urmată de o liză celulară cu eliberarea în peretele arterial de proteaze, lipide, factori de coagulare, substanţe antigenice;

- modificarea substanţei fundamentale - constatarea de depozite de lipide de-a lungul fibrelor conjunctive şi elastice a arterei, a condus la punerea în evidenţă a complexelor lipoproteine-proteoglicani şi a lipidelor intim legate de structurile elastice ale peretelui.

2. Factori agravanţi ai leziunilor:

- hiperlipidemiile;
- tutunul;
- HTA;
- diabetul zaharat;
- alimentaţia;
- factori ereditari, etc.

Piridinol Carbamatul (Tiadenol®)

S-a dovedit că intervine în ameliorarea acestor tulburări, astfel:

- previne depunerea de colesterol în pereţii arteriali;

- exercită efecte antibradikininice, antagonizând mai ales creşterea permeabilităţii vasculare prin întărirea punţilor intercelulare a celulelor endoteliale şi protejarea fibrelor elastice a fragmentelor;

- efect antitrombotic prin scăderea adezivităţii plachetare şi a agregării acestora;

- efect slab antiinflamator.

Scanned with OKEN Scanner

Împiedică, deci, apariţia tulburărilor de permeabilitate caracteristice procesului ateromatos şi astfel previne depunerea lipidelor.

Indicaţii:

- ateroscleroza vaselor periferice;
- boli vasculare inflamatorii (trombangeita obliterantă);
- retinopatia diabetică.

Efecte adverse (slabe):

- alergice;
- digestive;
- nervoase.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Se administrează oral, câte 250 mg x 3(6)/zi, timp de 6 luni, tratamentul fiind individualizat.

III. Medicamente anticoagulante şi fibrinolitice

Sunt utile prin următoarele efecte:

- împiedică hipercoagulabilitatea;
- cresc fibrinoliza;
- au acţiune chilolitică (clarificarea serului postprandial), efect ce apare numai "in vivo". Probabil există în ser un factor de clarificare activat de heparină şi heparinoide, o enzimă - lipaza lipoproteică, care catalizează hidroliza trigliceridelor din chilomicroni, eliberând acizii graşi liberi, care sunt captaţi rapid de albumina serică; ca urmare, scade depunerea lipidelor în pereţii arteriali.

Ca preparate se folosesc:

* **Heparina şi heparinoidele** (Asclerol®), - folosirea anticoagulantelor orale pe termen lung este controversată. Se pare că un tratament de 18 luni, după un infarct ar fi suficient; unii propun administrarea până la 2 ani. Peste acest termen nu apare nici un beneficiu, dimpotrivă, subiectul ar fi chiar expus la complicaţii multiple.

Scanned with OKEN Scanner

* Antiagregantele plachetare de tipul **Acidului acetilsalicilic,** în doze moderate, inhibă sinteza prostaglandinelor şi mai ales a tromboxanului, fără să altereze sinteza prostaciclinelor de către peretele vascular; de asemenea sunt utile Dipiridamolul şi Sulfin-pirazona.

Oricare ar fi produsul, nu există date suficiente asupra valorii preventive a acestei terapii.

ANTIANGINOASE

Angina pectorală a fost descrisă pentru prima oară ca o entitate clinică distinctă de William Heberden în a doua jumătate a secolului al XVIII-lea. În a doua jumătate a secolului al XIX-lea, s-a demonstrat că nitritul de amil poate să producă o ameliorare tranzitorie a durerilor în angina pectorală. În 1897, prin introducerea nitroglicerinei, a devenit posibilă ameliorarea evidentă a durerilor anginoase.

Durerea anginoasă este cauzată de acumularea metaboliţilor în muşchiul cardiac. Ea apare atunci cînd fluxul sanguin este insuficient pentru a suplini cerinţele în oxigen ale cordului.

Cauza primară a anginei pectorale este un dezechilibru între cerinţa în oxigen a cordului şi aportul de oxigen prin vasele coronare.

Obiectivul primar în tratamentul anginei pectorale (indiferent de forma clinică) constă în creşterea aportului de oxigen la nivelul cordului, prin creşterea fluxului sanguin coronarian. Obiectivul secundar al tratamentului constă în reducerea consumului de oxigen.

În <u>tratamentul anginei pectorale</u> se folosesc următoarele grupe de agenţi farmacologici:

I. <u>Substanţe cu acţiune imediată, dar de scurtă durată, utile în criza de angină pectorală</u>, reprezentate de Nitraţi şi Nitriţi:

1. Nitroglicerina (sublingual);
2. Isosorbide (sublingual);

Scanned with OKEN Scanner

3. Nitritul de amil (inhalant).

II. Substanţe cu acţiune lentă şi prelungită

1. Nitriţii şi nitraţii;

1.1. Nitroglicerina (administrată oral);
1.2. Nitroglicerina, unguent 2 %;
1.3. Nitroglicerina cu eliberare lentă a substanţei active, la nivel bucal;
1.4. Nitroglicerina eliberată lent, cu administrare transcutană;
1.5. Isosorbide-dinitrate (administrare sublinguală);
1.6. Isosorbide-dinitrate (administrare orală);
1.7. Pentaeritritol-tetranitrat (Pentalong®);
1.8. Eritritil-tetranitrat (Cardilate®);

2. Molsidomine;
3. Dipiridamol (Persantine®);
4. Prenilamina (Agozol®);
5. Carbocromen (Intensain®);
6. Metilcromona (Spasmocromona®).
7. β-blocante adrenergice:

7.1. Neselective:
7.1.1. Fără activitate intrinsecă:
* Propranolol (Inderal®);
* Nadolol (Corgard®);
7.1.2. Cu activitate intrinsecă:
* Carteolol (Cartrol®);
7.2. Selective ß-1:
7.2.1. Fără activitate intrinsecă:
* Atenolol (Tenormin®);
* Metoprolol (Lopressor®);
7.2.2. Cu activitate intrinsecă:
* Acebutolol (Sectral®);

8. Blocanţi ai canalelor de calciu:

8.1. Verapamil (Isoptin®);
8.2. Diltiazem (Cardizem®);
8.3. Nifedipine (Adalat®, Corynfar®);
8.4. Nicardipine (Cardene®).

9. Trimetazidina (Vastarel 20®).

Scanned with OKEN Scanner

Farmacologia substanţelor antianginoase

1. Nitraţii şi nitriţii

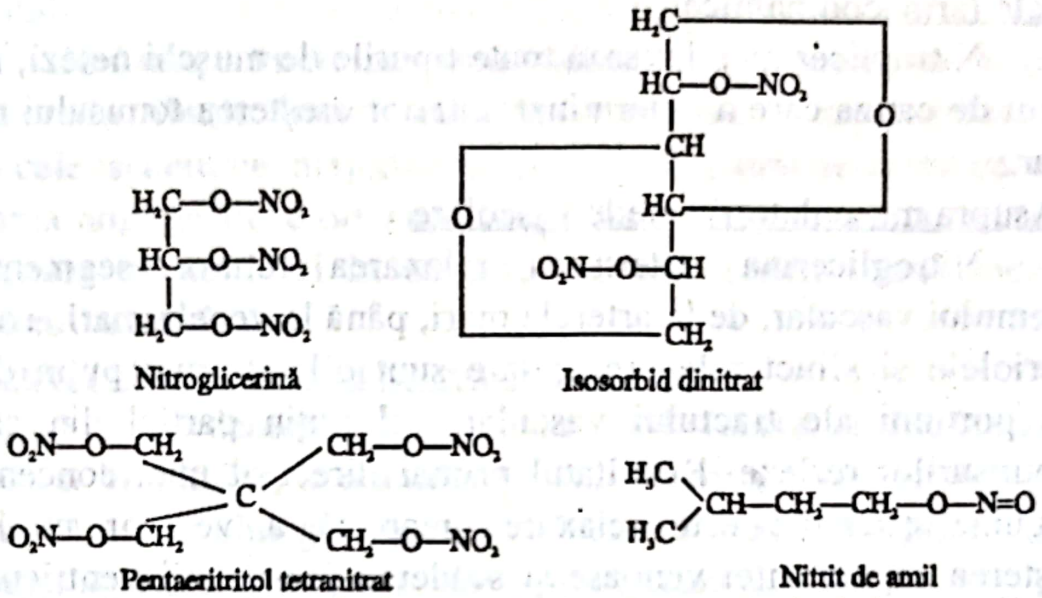


Fig. 104. Structurile chimice a trei nitraţi şi a Nitritului de amil

Farmacodinamie

Nitroglicerina şi analogii săi sunt medicamente selective: în doze terapeutice, acţiunea lor este aproape exclusiv pe celulele musculare netede.

Mecanism de acţiune

Nitroglicerina este denitrată în celulele musculare netede, ca şi în alte ţesuturi. Oxidul nitric rezultat se pare că reacţionează cu o grupare sulfhidrică conţinută în receptorul de pe celula ţintă (pe enzima guanilat-ciclaza), deoarece toleranţa la nitriţi implică o scădere a grupărilor sulfhidrice în ţesuturi şi, de asemenea, toleranţa poate fi anulată "in vitro", cu un agent regenerator de grupări sulfhidrice. Oxidul nitric determină activarea guanilat-ciclazei şi o creştere a GMPc, ceea ce constituie prima treaptă spre relaxarea musculaturii netede. Producerea de prostaglandină E sau prostaciclină (PGI2) poate fi de asemenea implicată. Nu se ştie cu certitudine dacă receptorii vegetativi sunt implicaţi în răspunsul primar la nitraţi (deşi se pare că se produc răspunsuri reflexe vegetative, atunci când sunt administrate doze hipotensive).

Scanned with OKEN Scanner

Un nitrat aflat încă în stadiul de cercetare, Nicorandil, se pare că acţionează prin combinarea eliberării NO cu acţiunea de activare a canalelor de K^+ deschise, astfel furnizând un mecanism suplimentar pentru producerea vasodilataţiei.

Efecte farmacodinamice

Nitroglicerina relaxează toate tipurile de muşchi netezi, indiferent de cauza care a determinat anterior creşterea tonusului muscular.

1. Asupra musculaturii netede vasculare

Nitroglicerina determină relaxarea tuturor segmentelor sistemului vascular, de la arterele mari, până la venele mari. Totuşi, arteriolele şi sfincterele precapilare sunt dilatate mai puţin decât alte porţiuni ale tractului vascular, cel puţin parţial din cauza răspunsurilor reflexe. Rezultatul primar direct al unei concentrări sanguine eficiente este relaxarea marcată a venelor mari cu creşterea capacitanţei venoase şi scăderea presarcinii ventriculare. Presiunea vasculară pulmonară şi hipertrofia cordului sunt semnificativ reduse. La subiecţii fără insuficienţă cardiacă, forţa cardiacă este redusă. Deoarece capacitanţa venoasă este crescută, pot rezulta o hipotensiune ortostatică marcată şi sincopa. Sincopa nitritoidă se manifestă prin: greţuri, vărsături, sudoraţie, congestia feţei, slăbiciune, lipotimie. Poziţia declivă a corpului, mobilizarea extremităţilor şi stimularea respiraţiei îndepărtează fenomenele nedorite.

Se poate produce dilatarea puternică a unor artere mari cum sunt arterele temporale, având ca efect cefaleea bitemporală pulsatilă, asociată cu pulsaţiile arterei meningeale. Aceste efecte apar frecvent după administrarea Nitroglicerinei şi a Nitritului de amil.

Atunci când există o insuficienţă cardiacă, de obicei, presarcina este anormal de mare. În această situaţie, nitraţii şi alte vasodilatatoare pot avea un efect binefăcător asupra forţei cardiace.

Efectele indirecte ale Nitroglicerinei constau în acele reflexe provocate prin intermediul baroreceptorilor care răspund la scăderea presiunii arteriale. Mecanismul primar al acestui reflex este o descărcare simpatică; el constă în producerea de tahicardie şi creşterea contractilităţii cardiace.

În cazul unor agenţi cu acţiune foarte rapidă (de exemplu, Nitritul de amil inhalat), dilataţia arterială poate fi atât de puternică,

Scanned with OKEN Scanner

încât să determine o venoconstricţie reflexă. La subiecţii normali, fără boală coronariană, Nitroglicerina poate induce o semnificativă, dar tranzitorie, creştere a fluxului sanguin coronarian total. La pacienţii cu angină datorată obstrucţiei aterosclerotice a arterelor coronare nu se realizează această creştere a fluxului sanguin coronarian total.

Deşi unele studii de specialitate sugerează ipoteza rolului jucat de redistribuţia fluxului sanguin coronarian din regiunile normale în cele ischemice, majoritatea specialiştilor sunt de acord că ameliorarea anginei de efort cu Nitroglicerină este rezultatul scăderii cerinţelor miocardului în oxigen, secundar scăderii presarcinii şi presiunii arteriale.

2. Asupra altor organe cu musculatură netedă

A fost demonstrată experimental relaxarea musculaturii netede a bronhiilor, a tractului gastro-intestinal (inclusiv sistemul biliar) şi a tractului genito-urinar. Datorită scurtei lor perioade de acţiune, aceste efecte au rar vreo valoare clinică.

3. Alte efecte

Ionul nitrit reacţionează cu hemoglobina (care conţine fier feros), producând methemoglobina (care conţine fier feric). Deoarece methemoglobina are o foarte mică afinitate pentru oxigen, dozele mari de nitriţi pot determina pseudocianoze, hipoxie tisulară şi moarte. Nivelul plasmatic al nitritului rezultat din doze egale de nitraţi organici şi anorganici, administrate în mod uniform, este, pe de altă parte, prea scăzut, pentru a determina methemoglobinemie semnificativă la adulţi.

Totuşi, nitritul de sodiu este un agent utilizat frecvent pentru conservarea cărnii. La sugari, flora intestinală este capabilă să transforme cantităţi semnificative de nitraţi anorganici, de exemplu, din apa din fîntâni, în ion nitrit. Expunerea inadecvată la cantităti mari de ion nitrit, se poate realiza frecvent şi poate produce intoxicatii serioase. S-a descoperit o aplicare terapeutică a acestui efect, de altfel toxic, al nitritului. Intoxicaţia cu cianuri rezultă din complexarea fierului citocromic cu ionul CN^-. Fierul methemoglobinic are o foarte mare afinitate pentru CN^-; astfel, administrarea nitritului de sodiu ($NaNO_2$), imediat după expunerea la cianură, ar putea regenera citocromul activ. Cianmethemoglobina produsă poate fi în continuare detoxifiată prin administrarea i.v. de Thiosulfat de sodiu

($Na_2S_2O_3$); aceasta determină formarea ionului thiocianat (SCN^-), un ion foarte puţin toxic, care este rapid excretat. Dacă methemoglobinemia este excesivă, ea poate fi tratată prin administrarea i.v. de Albastru de metilen.

Efecte adverse. Tahifilaxia.

Efectul advers major al nitraţilor organici este o extindere directă a vasodilataţiei terapeutice, producând: hipotensiune ortostatică, tahicardie, şi cefalee pulsatilă. Nitraţii mai pot produce tulburări de echilibru.

Glaucomul a fost considerat o contraindicaţie absolută în utilizarea nitraţilor. În prezent, se apreciază că nitraţii pot fi utilizaţi fără riscuri, chiar la bolnavi cu presiune intraoculară crescută. Totuşi, dacă presiunea intraoculară este foarte crescută, nitraţii sunt contraindicaţi.

Muşchiul neted uman dezvoltă cel puţin o toleranţă parţială la nitraţi. Aceasta poate fi clinic semnificativă, atunci când sunt utilizate preparate cu acţiune de lungă durată.

Expuneri continui la nivele înalte de nitraţi pot avea loc în industria chimică, în special în ramurile producătoare de explozivi. Atunci când locurile de muncă sunt contaminate puternic cu compuşi nitraţi organici volatili, muncitorii prezintă la începutul săptămânii de muncă (lunea), cefalee şi ameţeli. După o zi sau mai mult, aceste simptome dispar, datorită dezvoltării toleranţei. Spre sfârşitul săptămânii, când expunerea la substanţele chimice este redusă, toleranţa dispare şi simptomele reapar în fiecare luni. Un pericol mai mare al expunerii industriale, este dezvoltarea dependenţei. Aceasta poate afecta muncitorii, după luni sau ani de expunere şi se manifestă ea însăşi sub forma clinică a unei variante de angină pectorală, ce apare după 1-2 zile de şedere la distanţă de sursa de nitraţi. La indivizii cel mai puternic afectaţi, vasospasmul poate determina infarct miocardic. Nu există date care să afirme că se poate dezvolta o dependenţă fizică, după utilizarea terapeutică a nitraţilor în angina pectorală, chiar atunci când aceştia sunt utilizaţi în doze mari.

Nitrosaminele sunt molecule mici, cu structură de tipul R^2-N-NO, formate din combinarea nitraţilor şi nitriţilor cu aminele. Unele nitrosamine sunt puternic carcinogene la animale, probabil

Scanned with OKEN Scanner

prin conversia lor în derivaţi foarte reactivi. Deşi nu există date certe că aceşti agenţi determină cancer la om, unele anchete epidemiologice stabilesc o corelaţie strânsă între incidenţa carcinomului esofagian şi gastric şi conţinutul în nitraţi al hranei din diferite culturi de plante. Nitrosaminele se găsesc de asemenea în tutun şi în fumul ţigărilor. Nu există date certe care să afirme că dozele mici de nitraţi utilizate în tratamentul anginei determină o creştere semnificativă a nivelului nitrosaminelor în organismul uman.

Mecanismele efectului clinic al nitriţilor şi nitraţilor

În angina de efort, principalele efecte hemodinamice ale nitraţilor sunt reprezentate de scăderea întoarcerii venoase spre cord, având ca rezultat reducerea volumului intracardiac. Presiunea arterială scade. Presiunea intraventriculară scăzută şi volumul ventricular stâng scăzut sunt asociate cu tensiunea scăzută a peretelui ventricular (relaţia Laplace), deci rezultă scăderea cerinţelor miocardului în oxigen. În cazuri foarte rare, poate avea loc o creştere paradoxală a cerinţelor miocardului în oxigen, ca un rezultat al tahicardiei reflexe excesive şi al contractilităţii crescute.

Administrarea intracoronariană, intravenoasă şi sublinguală a nitraţilor, determină vasodilataţia puternică a arterelor coronare epicardiace. Rezistenţa arteriolară coronariană tinde să scadă, deşi pe o întindere mai mică. Cu toate acestea, nitraţii administraţi pe căi sistemice obişnuite scad, de asemenea, puternic fluxul sanguin, pe tot sectorul coronarian şi consumul de oxigen al miocardului. Injectarea intracoronariană a unor doze mici de Nitroglicerină, creşte fluxul sangvin coronarian total, dar nu poate realiza efecte hemodinamice sistemice, care să scadă viteza mecanismelor de producere a anginei. Totuşi, administrarea sistemică a Nitroglicerinei, care scade presiunea arterială şi volumul ventricular stâng, poate ameliora angina, în ciuda fluxului sanguin coronar scăzut. Aceste proprietăţi farmacodinamice indică faptul că ameliorarea anginei de efort cu nitraţi este datorată în primul rând scăderii cerinţelor miocardului în oxigen şi nu creşterii fluxului sanguin coronar.

Nitraţii realizează efecte benefice la pacienţii cu variante de angină pectorală prin relaxarea muşchilor netezi ai arterelor coronare epicardice, ameliorând spasmul arterial coronarian. Deşi injectarea intracoronariană a Nitroglicerinei pare să fie cea mai eficientă

Scanned with OKEN Scanner

metodă pentru ameliorarea spasmului arterial coronarian, această metodă de administrare este mai puţin folosită în clinică.

Nitraţii sunt de asemenea utilizaţi în tratamentul anginei instabile, dar mecanismul exact prin care se realizează efectul lor este încă neclar. Deoarece atât creşterea tonusului vascular coronarian, cât şi creşterea cerinţei miocardului în oxigen, pot precipita angina de repaus la aceşti pacienţi, nitraţii pot exercita efectele lor farmacodinamice atât prin dilatarea arterelor coronare epicardice, cât şi, simultan, prin reducerea cerinţelor miocardului în oxigen.

Farmacocinetică

Nitraţii organici sunt rapid metabolizaţi în organism sub acţiunea unei organic-nitrat-reductaze hepatice, care "scoate" grupele nitrat din moleculă, în mod treptat şi, în final, inactivează medicamentul. Deci, biodisponibilitatea tuturor nitraţilor organici administraţi pe cale orală este foarte mică (mai mică de 10 % în mod obişnuit). În consecinţă, este preferată calea sublinguală de administrare, pentru a obţine rapid un nivel terapeutic sanguin. Atât Nitroglicerina, cât şi Isosorbide-dinitratul sunt bine absorbiţi pe această cale, şi ating nivele terapeutice sanguine în câteva minute. Totuşi, a fost necesară limitarea dozei totale administrate pe această cale, pentru a evita efectele excesive; prin urmare, durata totală a efectului este scurtă, de obicei de 15-30 minute. Când este necesară o durată mai mare de acţiune, pot fi folosite preparatele cu administrare pe cale orală, care conţin o cantitate suficientă de medicament pentru a rezulta nivele sanguine sistemice susţinute ale medicamentului sau ale metaboliţilor săi activi. Alte căi posibile de administrare ale Nitroglicerinei sunt: calea transdermică şi calea bucală, folosind preparatele cu eliberare lentă a substanţei active. Nitritul de amil şi nitriţii derivaţi sunt lichide puternic volatile. Nitritul de amil este condiţionat în fiole din sticlă subţire împachetate într-o ţesătură fină, care le acoperă. Fiola poate fi zdrobită între degete, rezultând o eliberare rapidă de vapori, care pot fi inhalaţi prin ţesătura care acoperă fiola. Calea inhalatorie este folosită pentru o absorbţie foarte rapidă şi, la fel cu calea sublinguală de administrare, evită efectul primului pasaj hepatic.

După absorbţie, compuşii nitraţi nemodificaţi au un timp de injumătăţire de numai 2-8 minute. Metaboliţii denitraţi parţial au un

Scanned with OKEN Scanner

timp de înjumătăţire mult mai lung (peste 3 ore). Dintre metaboliţii nitroglicerinei (două forme dinitroglicerinate şi două forme mononitroglicerinate), derivaţii dinitro sunt vasodilatatoare foarte eficiente; aceştia participă probabil în cea mai mare proporţie la realizarea efectului terapeutic, în administrarea orală a nitroglicerinei. Metabolitul 5-mononitrat al Isosorbide-dinitratului este un metabolit activ şi, în prezent, este folosit în clinică sub această formă: Isosorbide mononitrat.

După glucuronoconjugarea metaboliţilor denitraţi, se realizează excreţia acestora, pe cale renală.

Indicaţii

Nitroglicerina reprezintă medicaţia de elecţie în criza de angină pectorală. Administrată sublingual, în doză de 0,15-1,2 mg, efectul apare în 2-3 minute şi durează 10-30 minute. Unii autori pun în discuţie eficacitatea sa în timpul crizei, care şi aşa este scurtă. Beneficiul este sigur însă, când se administrează în iminenţă de criză, la începutul acesteia, în crize repetate sau prelungite, situaţii în care previne sau face să înceteze criza.

Contraindicaţii:

- infarctul de miocard acut;
- hipotensiunea arterială;
- glaucom cu valori foarte crescute ale presiunii intraoculare;
- traumatisme craniene;
- anemie.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Nitraţii şi nitriţii utilizaţi în tratamentul anginei pectorale pot fi grupaţi în funcţie de durata lor de acţiune, astfel:

a. Medicamente cu acţiune scurtă

* **Nitroglicerina** este administrată sublingual, în doze de 0,15-1,2 mg. Durata de acţiune este de 10-30 minute. Se prezintă sub formă de tablete sublinguale de 2,5; 5 şi 10 mg.
* **Isosorbide** se administrează sublingual, în doze de 2,5-5 mg. Durata de acţiune este de 10-60 minute.

Scanned with OKEN Scanner

* **Nitritul de amil** (Aspirols®, Vaporole®)se prezintă sub inhalant, în capsule pentru inhalare de 0,18 şi 0,3 ml. Durata de acţiune: 3-5 minute.

b. Medicamente cu acţiune de lungă durată

* **Nitroglicerina:** se administrează oral, se prezintă sub formă de tablete de 2,6; 6,5; şi 9 mg sau capsule de 2,5; 6,5; 9 şi 13 mg. Doze: 6,5-13 mg la 6-8 ore interval. Durata de acţiune este de 6-8 ore.

* **Nitroglicerina,** unguent 2 %, se aplică local din 6(8) în 6(8) ore. Durata acţiunii: 6-8 ore (25 ţmm unguent conţin aproximativ 15 mg nitroglicerină).

* **Nitroglicerina:** se prezintă sub formă de tablete pentru administrare bucală, care eliberează lent substanţa activă (absorbţie transmucoasă); tablete de 1; 2; şi 3 mg.

* **Nitroglicerina** pentru administrare parenterală: 0,5; 0,8; 5 şi 10 mg/ml, pentru administrare i.v.

* **Nitroglicerina** - pachete transdermice, pentru a elibera 2,5; 5; 7,5; 10 şi 15 mg/24 ore.

* **Isosorbide-dinitrate** (Isosordil®, Sorbitrate®) se prezintă sub formă de tablete cu administrare:
  - sublinguală de 2,5; 5 şi 10 mg;
  - orală de 5; 10; 20; 30; 40 mg.

În administrarea sublinguală, dozele sunt de 2,5-10 mg la 2 ore interval, iar durata de acţiune este de 1,5-2 ore.

În administrarea orală, dozele sunt de 10-60 mg la 4-6 ore interval, iar durata de acţiune este de 4-6 ore.

* **Eritritil-tetranitrat** (Cardilate®) se prezintă sub formă de tablete cu administrare:
  - orală de 5; 10 mg.
  - există şi tablete cu administrare sublinguală.

Dozele sunt de 10-40 mg la 6-8 ore interval, iar durata de acţiune este de 6-8 ore.

* **Pentaeritritil-tetranitrat** (P.E.T.N.®, Peritrate®) se administrează oral sub formă de:
  - tablete de 10; 20; 40 şi 80 mg;
  - capsule de 30; 45 şi 80 mg.

Scanned with OKEN Scanner

Dozele sunt de 40-80 mg la 6-8 ore interval, iar durata de acţiune este de 6-8 ore.

În administrarea preparatelor cu nitraţi cu perioadă lungă de acţiune, trebuie avute în vedere următoarele aspecte:

- deşi administrarea transdermică poate asigura nivelele sanguine ale Nitroglicerinei pentru 24 ore sau mai mult, efectele hemodinamice nu persistă în mod obişnuit mai mult de 6-8 ore;
- eficienţa clinică a formelor cu eliberare lentă de nitroglicerină, în terapia de întreţinere a anginei, este limitată prin dezvoltarea unei toleranţe semnificative;
- s-a sugerat că o perioadă de 8 ore între administrările dozei de nitraţi, este suficientă pentru a reduce sau preveni toleranţa.

2. Molsidomine

Este un nou vasodilatator cu o nouă structură:

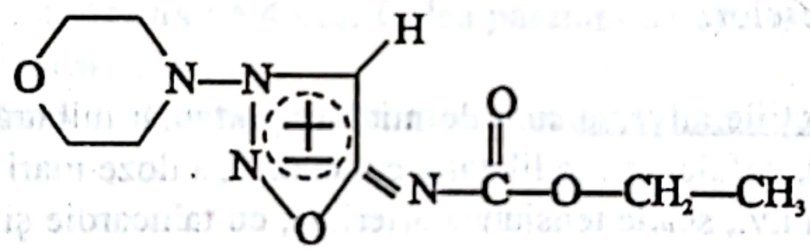


Fig. 105. Molsidomine

Este activ când se administrează pe cale orală şi are o durată de acţiune de 2 ore. Acest medicament are un efect mai mic pe rezistenţa arterială coronariană decât nitraţii, dar el este un eficient venodilatator. Lucrul cardiac şi cerinţele în oxigen sunt reduse. Asemănător cu Nitroglicerina şi alţi nitraţi, el creşte toleranţa la efort a pacienţilor cu angină pectorală. Spre deosebire de nitraţi, Molsidominul poate determina tahicardie prin reflex simpatic sau creşterea contractilităţii cardiace. Reduce durerea în angina pectorală şi poate fi administrat împreună cu Nitroglicerina pentru prevenirea crizei de angină pectorală.

Totuşi, experienţa clinică cu acest medicament este redusă.

Scanned with OKEN Scanner

3. Dipiridamol (Persantine®)

Dipiridamolul inhibă aderarea plachetelor la suprafeţele trombogenice. Inhibă agregarea "in vitro" numai la doze mari. El creşte AMPc intraplachetar, prin inhibarea activităţii fosfodiesterazei.

A fost folosit mult în scopul reducerii consumului de nitroglicerină. Este util în tratamente de lungă durată, după care se pare că se dezvoltă circulaţia colaterală. Creşte circulaţia coronariană globală, cu dezvoltarea circulaţiei colaterale, dar şi cu riscul de a "fura" sângele din zona ischemiată.

Indicaţiile:

- cardiopatii ischemice (25-100 mg/zi);
- prevenirea accidentelor trombo-embolice (400 mg/zi).

Se poate asocia cu acidul acetilsalicilic.

Dipiridamolul se prezintă sub formă de tablete de 25 mg, 50 mg şi 75 mg. Administrarea este orală, în doză de 100-400 mg/zi, înaintea meselor.

Reacţiile adverse sunt de mică importanţă: tulburări digestive, ameţeli, cefalee, vasodilataţie cutanată. La doze mari sau la administrarea i.v., scade tensiunea arterială, cu tahicardie şi agravarea ischemiei.

4. Prenilamina (Agozol®, Corontin®)

Produce efecte vasodilatatoare mai ales în teritoriul coronarian şi cerebral şi efecte slab sedative. Este inferior ca efect, Dipiridamolului. Creşte fluxul global, fără efecte preferenţiale pentru zona ischemică.

Mecanismul intim, ca şi la Dipiridamol, s-ar realiza prin creşterea cantităţii de AMPc, prin inhibarea fosfodiesterazei. Reduce munca inimii prin efect bradicardizant, reduce moderat presiunea arterială, tonusul simpatic şi influxul de calciu în celula miocardică. Efectul slab sedativ o face utilă în cazurile în care se urmăreşte evitarea influenţei factorilor emoţionali. Este indicată în tratamentul de fond al cardiopatiilor ischemice.

Scanned with OKEN Scanner

Reacţii nedorite apar rar şi sunt puţin importante: tulburări digestive, oboseală, somnolenţă.

Se administrează la început în doze mari, 120-180 mg/zi oral, iar după câteva zile se reduce doza la 50-100 mg/zi.

5. Carbocromen (Intensain®)

Este un produs folosit de asemenea în tratamentul de fond al cardiopatiilor ischemice. Este un derivat oxocromonic al cumarinei.

Creşte selectiv circulaţia coronariană, fără să influenţeze circulaţia generală. Efectul se produce prin acumularea de AMPc în urma inhibării fosfodiesterazei. După tratamente prelungite, favorizează dezvoltarea unei circulaţii colaterale. Nu influenţează preferenţial zona ischemiată.

Efectele secundare sunt reduse, apărând uneori artralgii.

Se administreaza pe cale orală, 150 mg de 2-4 ori /zi ; pe cale i.m. sau i.v. foarte lent, 40 mg diluat în soluţie glucozată, sau în perfuzie, în decurs de 4 ore. Calea parenterală este aleasă în infarctul de miocard.

Se poate asocia cu cardiotonice şi anticoagulante.

6. Metilcromona (Spasmocromona®)

Ca şi Carbocromenul, este vasodilatatoare coronariană şi are efect antispastic, dar cu acţiune mai slabă. Este indicată în angina pectorală, ca tratament adjuvant în spasme ale musculaturii netede.

Se administrează per oral, câte 200 mg, la mesele principale.

7. <u>ß-blocantele adrenergice</u>

Efectele favorabile ale agenţilor ß-blocanţi în tratamentul anginei pectorale sunt legate în primul rând de efectele lor hemodinamice: scăderea frecvenţei cardiace, a presiunii sanguine şi a contractilităţii, care scad cerinţele în oxigen ale miocardului, în repaus şi în timpul efortului. Frecvenţa cardiacă scăzută este, de asemenea, asociată cu creşterea timpului de perfuzie diastolică, care poate creşte perfuzia miocardului. S-a avansat ipoteza că agenţii ß-blocanţi pot determina o redistribuţie favorabilă a fluxului sanguin

Scanned with OKEN Scanner

coronarian la nivelul miocardului ischemiat, bazată pe efectele diferenţiate asupra rezistenţei vasculare coronariene în segmentele miocardice relativ ischemiate şi neischemiate. Totuşi, reducerea frecvenţei cardiace, scăderea tensiunii arteriale, şi, ca o consecinţă, scăderea consumului de oxigen al miocardului, sunt cele mai importante mecanisme prin care se realizează ameliorarea anginei pectorale şi creşterea toleranţei la eforturile fizice.

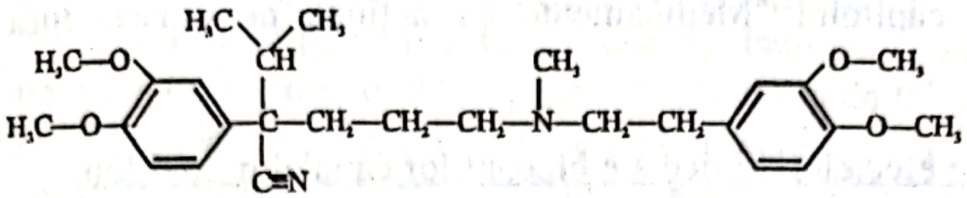
Efectele nedorite ale agenţilor ß-blocanţi sunt reprezentate de o creştere a volumului diastolic final - care însoţeşte scăderea frecvenţei cardiace - şi o creştere a timpului de ejecţie. Cerinţele crescute în oxigen ale miocardului asociate cu volumul diastolic ventricular stâng crescut, reduc, parţial, din efectele favorabile ale agenţilor ß-blocanţi. Aceste efecte adverse potenţiale ale agenţilor ß-blocanţi pot fi ameliorate prin utilizarea lor concomitentă cu nitraţi.

Prin ß-blocare excesivă se poate produce precipitarea sau agravarea insuficienţei cardiace. Evitarea dozelor mari sau asocierea cu un cardiotonic pot preveni aceste accidente. În cazul preparatelor neselective se poate produce creşterea rezistenţei în căile aeriene sau chiar declanşarea inui astm bronşic. Tot prin blocarea excesivă a receptorilor ß, aceşti agenţi terapeutici pot agrava, la bolnavii cu arterite, tulburări circulatorii periferice (predominenţă β-adrenergică). Întreruperea bruscă a tratamentului poate produce fenomenul de rebound: agravarea anginei, declanşarea infarctului, aritmii ventriculare.

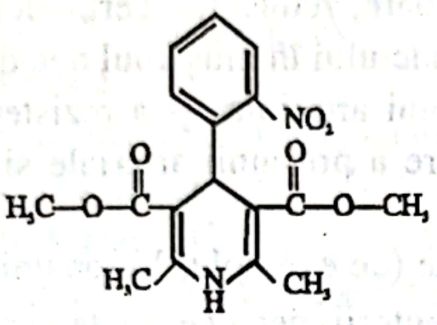
Detalii despre terapia cu medicamente ß-blocante selective şi neselective, cu şi fără activitate intrinsecă, sunt menţionate în capitolul despre blocantele receptorilor ß-adrenergici, în cadrul farmacologiei Sistemului Nervos Vegetativ.

Scanned with OKEN Scanner

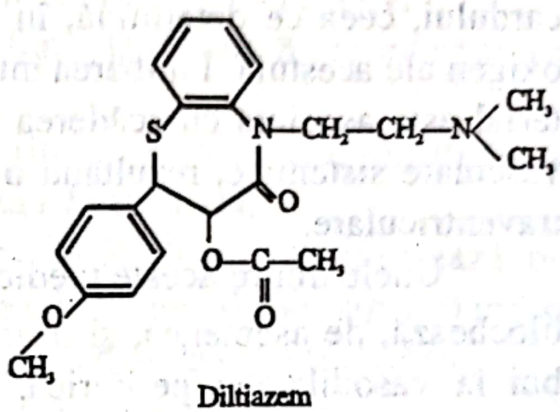
8. Blocanţi ai canalelor de calciu



Verapamil



Nifedipina



Diltiazem

Fig. 106. Blocante de canale de calciu

Verapamilul, primul compus al acestui grup de medicamente, utilizat în clinică, este rezultatul cercetărilor pentru a sintetiza analogi mult mai activi decât papaverina, un alcaloid vasodilatator extras din diverse specii de mac (*Papaver somniferum* şi altele). După Verapamil, au fost obţinuţi o serie de alţi compuşi, cu structuri variate, dar cu acţiune farmacologică, fundamental asemănătoare.

Blocanţii canalelor de calciu folosiţi în terapia anginei pectorale sunt reprezentaţi de compuşii din familia dihidropiridinelor (al căror prototip este Nifedipina): Verapamil şi Diltiazem.

Farmacocinetică

Blocanţii canalelor de calciu sunt medicamente active, după administrarea pe cale orală. Aceşti agenţi terapeutici se leagă de proteinele plasmatice, în proporţie de 80-90 %. Verapamilul şi Diltiazemul sunt supuse efectului primului pasaj hepatic. Timpul de înjumătăţire plasmatic este de 3-6 ore.

Nifedipina şi Verapamilul sunt excretate în primul rând prin urină, iar Diltiazemul prin materiile fecale. Toţi cei trei compuşi suferă o puternică metabolizare.

Scanned with OKEN Scanner

Noţiunile de farmacodinamie ale blocanţilor de calciu sunt detaliate în capitolul "Medicamente cu acţiune pe musculatura netedă"

Mecanismele efectelor clinice ale blocanţilor canalelor de calciu

Blocanţii canalelor de calciu scad forţa de contracţie a miocardului, ceea ce determină, în continuare, reducerea cerinţelor în oxigen ale acestuia. Inhibarea intrării calciului în muşchiul neted arterial este asociată cu scăderea tonusului arteriolar şi a rezistenţei vasculare sistemice, rezultând o scădere a presiunii arteriale şi intraventriculare.

Unele dintre aceste medicamente (de exemplu, Verapamilul) blochează, de asemenea, şi α-adrenoceptorii, ceea ce poate contribui la vasodilataţia periferică. Ca un rezultat al tuturor acestor efecte, scade presiunea asupra peretelui ventricular stâng, ceea ce reduce cerinţele în oxigen ale miocardului.

Agenţii blocanţi ai canalelor de calciu, de asemenea, ameliorează şi previn spasmul arterial coronarian -mecanismul primar în producerea variantelor de angină. Utilizarea acestor agenţi terapeutici este considerată în prezent drept cel mai eficient tratament pentru aceste forme de angină pectorală. Între blocanţii canalelor de calciu există diferenţe în ceea ce priveşte efectele lor clinice cardiovasculare. Ţesuturile nodale sino-atriale şi atrio-ventriculare, care sunt în special alcătuite din celule cu răspuns lent, răspund puternic la tratamentul cu Verapamil în mod moderat la Diltiazem şi cel mai puţin la Nifedipină. Astfel, Verapamilul şi Diltiazemul scad conducerea la nivelul nodulului atrio-ventricular şi sunt eficiente în tratamentul tahicardiei de reintrare supra-ventriculare şi în scăderea răspunsurilor ventriculare în fibrilaţia atrială sau flutterul atrial. Nifedipina nu acţionează asupra conducerii atrio-ventriculare. Antagonismul simpatic nespecific este cel mai puternic cu Diltiazem şi cel mai puţin marcat cu Verapamil. Nifedipina nu pare să aibă acest efect. Astfel, tahicardia reflexă, ca răspuns la hipotensiune, apare cel mai frecvent după tratamentul cu Nifedipină şi cel mai puţin frecvent după tratamentul cu Verapamil. Aceste diferenţe între efectele farmacologice ar putea fi luate în consideraţie în selectarea blocanţilor de canale de calciu pentru tratamentul anginei pectorale.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate. Doze. Mod de administrare. Efecte adverse

* **Verapamilul** (Calan®, Calan S.R.®, Isoptin®, Isoptin S.R.®) pentru administrare orală se prezintă sub formă de tablete de 40; 80 şi 120 mg şi sub formă de tablete cu eliberare lentă a substanţei active, de 240 mg; pentru administrarea parenterală, se prezintă sub formă de fiole conţinând 5 mg/2 ml. Se foloseşte calea i.v.

Doze: 75-150 g/kg, i.v., sau 80-160 mg la fiecare 8 ore interval, pe cale orală.

Efecte adverse: hipotensiune, deprimare miocardică, insuficienţă cardiacă, edeme dependente de doza administrată.

* **Diltiazem** (Cardizem®, Cardizem S.R.®) se administrează pe cale orală. Se prezintă sub formă de tablete de 30; 60; 90; 120 mg şi capsule cu eliberare lentă a substanţei active de 60; 90; 120 mg.

Există şi forme pentru administrare pe cale i.v.

Doze: 75-150 g/kg pentru administrare i.v. sau 30-80 mg la 6 ore interval, pe cale orală.

Efecte adverse: hipotensiune, ameţeli, roşeaţă, bradicardie.

* **Nifedipina** (Adalat®, Procardia®, Procardia X.L.®, Corynfar®), utilizată mai ales în tratamentul hipertensiunii arteriale, se prezintă sub formă de capsule de 10; 20 mg; capsule cu eliberare lentă a substanţei active, de 30; 60; 90 mg; pentru administrare pe cale orală. Există şi preparate pentru administrare pe cale i.v.

Doze: 3-10 g/kg, pentru administrare i.v. sau 10-40 mg la 8 ore interval, pe cale orală.

Efecte edverse: hipotensiune, ameţeli, roşeaţă, greţuri, constipaţie, edeme dependente de doza administrată.

* **Nicardipina** (Cardene®) se administrează pe cale orală (capsule de 20; 30 mg).

Doze: 20-40 mg la 8 ore interval, pe cale orală.

Efecte adverse: edeme, ameţeli, cefalee, roşeaţă.

9. Trimetazidina

O nouă clasă de agenţi terapeutici, care reduc consecinţele metabolice ale ischemiei miocardice (ca, de exemplu, acidifierea intracelulară), reduc producerea de energie şi formarea de radicali liberi, este reprezentată de **Trimetazidină** (Vastarel 20®).

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere al structurii chimice, Trimetazidina este 1-(2,3,4-Trimetoxi-benzil) piperazină($C_{14}H_{22}N_2O_3$)

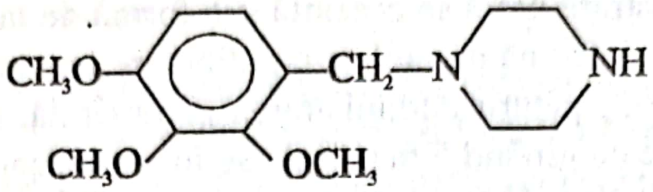


Fig. 107. Trimetazidina

Farmacodinamie

Trimetazidina:

- conservă rezervele celulare de ATP în timpul ischemiei şi reperfuziei cordului,
- reduce acidifierea intracelulară care urmează după o ischemie parţială sau totală,
- determină o scădere importantă a producerii de radicali liberi în cordul supus ischemiei (de exemplu, reduce semnificativ phenazine-methosulphate-PMS, un generator intracelular de radicali liberi de oxigen);
- reduce nivelul de DDC (un inhibitor de Cu-Zn-superoxid-dismutază).

Astfel, Trimetazidina reduce, în mod semnificativ, creşterea PMS şi DDC-dependentă, a permeabilităţii pasive pentru potasiu a membranei celulei miocardice.

Trimetazidina poate fi o substanţă antiaritmică prin următoarele mecanisme:

- scăderea sau inhibarea producerii post-depolarizărilor întîrziate ("delayed after-depolarizations" = DAD);
- blocarea dependentă de doză a fluxului ionic de Na^+ (experimental, pentru soluţii cu concentraţii mai mari de 10^{-6} M).

DAD se pot manifesta în timpul reperfuziei cordului după o ischemie acută (de exemplu, după infarct de miocard). În doze prea mari (de exemplu, experimental, în soluţii cu concentraţii mai mari de 10^{-4} M), Trimetazidina nu mai prezintă efect asupra amplitudinii DAD.

Scanned with OKEN Scanner

Trimetazidina determină o prelungire a activităţii electrice în ţesutul miocardic, în condiţii de ischemie şi reduce eliberarea creatin-fosfokinazei, caracteristică în timpul unei ischemii.

În ischemia acută a miocardului, tratamentul cu Trimetazidină reduce supradenivelarea ST şi, deci, severitatea leziunii ischemice. De asemenea, arii miocardice restrânse redevin funcţionale. În tratamentul anginei de efort, reduce subdenivelarea ST la efort.

Experimentele clinice arată că un tratament cu Trimetazidină, în doză de 60 mg/zi, oral, produce o creştere a toleranţei la efort, la pacienţii cu angină de efort.

Trimetazidina creşte "adaptarea miocardului la efort", prin creşterea eficienţei contracţiei miocardice în condiţii ischemice: pacienţii trataţi realizează un efort fizic similar cu cei netrataţi, dar cu o creştere mai mică a frecvenţei cardiace şi a presiunii sanguine sistolice.

Trimetazidina reduce volumul necrozei post ischemice şi modificările structurale induse prin infiltrare şi edeme, care apar după un episod de hipoxie severă.

Studii experimentale au demonstrat efectele favorabile ale Trimetazidinei asupra:

- funcţiilor mitocondriilor din celulele miocardice;
- rinichiului, după ischemia acută din insuficienţa renală acută (scăzând producerea radicalilor liberi de oxigen în celulele renale supuse ischemiei);
- hematiilor umane, Trimetazidina având efect protector împotriva radicalilor liberi de oxigen.

Efecte adverse:

- rar (la mai puţin de 1 % dintre pacienţii trataţi): greţuri, dureri epigastrice, prurit, cefalee.

Nu determină modificări ale parametrilor de laborator.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii:

1. În bolile ischemice ale cordului (angină pectorală, sechele postinfarct de miocard). S-a dovedit la fel de eficientă în terapia anginei pectorale, ca şi blocanţii canalelor de calciu, deoarece:

- Trimetazidina reduce puternic numărul crizelor acute în angina pectorală şi scade consumul de nitroglicerină;
- Trimetazidina creşte toleranţa pacienţilor coronarieni la eforturile fizice mari;
- Trimetazidina conservă funcţia cardiacă, fie că miocardul a fost sau nu lezat prin ischemie.

2. În stadiile finale ale bolilor coronariene (cardiopatia ischemică) deoarece:

- prelungeşte activitatea electrică în ţesutul miocardic ischemiat şi scade eliberarea de creatin-fosfokinază, mai eficient decât blocanţii de canale de calciu;
- protejează împotriva consecinţelor ischemiei, indiferent de cauza ischemiei.

Medicamentul poate fi utilizat în combinaţie cu anticoagulante, glicozizi, diuretice sau alte medicamente cardio-vasculare, fără a pune vreo problemă de risc pentru bolnavi. Poate fi utilizat la persoanele în vârstă şi la persoanele cu reacţii alergice la alte terapii antianginoase.

Alte indicaţii ale Trimetazidinei (Vastarel 20®) sunt cele din oftalmologie şi O.R.L.

În oftalmologie, Trimetazidina este indicată în afecţiunile vasculare chorioretiniene.

În O.R.L., Trimetazidina este indicată în: vertije de origine vasculară, vertije Meniere, acufene ("zgomote" în urechi, tinitusuri).

Preparate. Mod de administrare. Doze

* **Trimetazidina** (Vastarel®) 20, produs de Laboratoarele Servier, Franţa) se prezintă sub formă de tablete care conţin 0,02 g trimetazidină dihidroclorică. Se administrează oral, câte o tabletă de 3 ori/zi, în timpul meselor.

Trimetazidina (Vastarel® 20) mai este condiţionată sub formă de drajeuri de 20 mg (laboratoarele Biofarmaceutice

Scanned with OKEN Scanner

"Biopharma", din Franţa) şi sub formă de picături buvabile, conţinând 20 mg substanţă activă/ml soluţie. Drajeurile se administrează câte 1 drajeu de 2-3 ori/zi, iar picăturile buvabile, câte 20 picături (1ml) de 2-3 ori/zi.

În terapia anginei de efort se poate asocia un blocant de canale de calciu (de exemplu, Nifedipină, câte o capsulă de 10 mg sau de 20 mg de 4 ori/zi) cu Trimetazidină (Vastarel® 20) 60 mg/zi (o tabletă de 3 ori/zi). După 15 zile de aplicare a acestei scheme de tratament se obţin rezultate favorabile asupra modificărilor ECG determinate de angina pectorală (scade subdenivelarea la efort a ST), asupra lucrului mecanic total al cordului în testele de efort şi creşte adaptarea la efort a pacienţilor cu angină pectorală.

Interacţiuni medicamentoase în tratamentul anginei pectorale

O combinare a Verapamil-ului sau Diltiazem-ului cu ß-blocante poate produce bloc A-V.

Nifedipina nu determină scăderea conducerii A-V, de aceea este utilizată cu mai multă siguranţă în angina pectorală cu tulburări de conducere A-V.

Terapia combinată: ß-blocant-Verapamil poate determina deprimarea funcţiei ventriculare. În prezenţa unei insuficienţe cardiace, toţi agenţii blocanţi ai canalelor de Ca^{2+} pot determina agravarea viitoare a insuficienţei, ca un rezultat al efectului lor inotrop negativ. Deşi Nifedipina este un puternic dilatator arteriolar, scăderea rezistenţei vasculare sistemice şi împiedicarea desfăşurării sistolei ventriculare stângi, pot balansa în rău efectul inotrop negativ. Deci, la pacienţii cu funcţia ventriculară stângă deprimată, între Nifedipină şi Diltiazem este de preferat Diltiazemul.

Cînd TA este relativ scăzută, Nifedipina poate determina o scădere şi mai mare a TA. Verapamilul şi Diltiazemul scad mai puţin TA şi pot fi mai bine tolerate în aceste condiţii.

La pacienţii care prezintă în antecedente tahicardie atrială, flutter, şi fibrilaţie atrială, Verapamilul şi Diltiazemul prezintă un avantaj distinct, datorită efectelor lor antiaritmice.

La pacienţii digitalizaţi, Verapamilul ar trebui utilizat cu precauţie, deoarece el poate creşte nivelele sanguine ale Digoxinului, prin interacţiune de ordin farmacocinetic. Creşterea nivelelor

Scanned with OKEN Scanner

sanguine ale Digoxin-ului cu Diltiazem şi Nifedipin, este mai puţin marcată decât cu Verapamil.

Combinaţia nitraţilor cu ß-blocantele determină:

- scăderea frecvenţei cardiace;
- scăderea TA;
- nu influenţează sau scade volumul diastolic;
- nu influenţează contractilitatea şi timpul sistolic;
- creşte timpul diastolei.

TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Tratamentul de fond al HTA se bazează pe utilizarea următoarelor categorii de medicamente:

I. Diuretice.

Scad presiunea sanguină prin depletiţia de sodiu, reducând volumul sanguin.

II. Agenţi simpaticolitici.

Scad presiunea sanguină prin reducerea rezistenţei vasculare periferice, inhibarea (deprimarea) funcţiei cardiace şi creşterea capacitanţei vaselor în teritoriul venos. Toţi agenţii simpaticolitici prezintă însă, dezavantajul că determină perturbări ale tensiunii arteriale în funcţie de poziţia corpului. Se pot utiliza:

1. Neurosimpaticolitice cu acţiune la nivelul S.N.C.:

* Clonidina;
* Guanabenz (care la doze mari stimulează receptorii α_2 postsinaptici de pe musculatura netedă vasculară);
* α-metil-Dopa;
* Guanfacina.

Scanned with OKEN Scanner

2. Neurosimpaticolitice cu acţiune pe neuronul simpatic postganglionar:
* Guanadrel;
* Guanetidina;
* inhibitori de monoaminoxidază (IMAO);
* Rezerpina.

3. Blocanţii de receptori adrenergici:

3.1. Blocanţii α:

- neselectivi (acţionează atât pe receptorii α_1 postsinaptici, cât şi pe receptorii α_2 presinaptici):
* Fentolamina

- selectivi α_1:
* Fenoxibenzamina;
* Prazosin;
* Trimazosin;
* Terazosin;
* Dexazosin;
* Indoramin.

3.2. Blocanţii ß. Prezintă următoarele avantaje:
- scad renina;
- scad debitul cardiac;
- dau mai puţine efecte secundare.

După scăderea TA ß-blocantele determină riposta sistemului cardio-vascular, prin vasoconstricţie;

Asocierea unui α-blocant cu un ß-blocant împiedică riposta prin tahicardie la ß-blocant şi se realizează o scădere a tensiunii arteriale mult mai eficientă.

- neselective (acţionează atât pe receptorii ß-1, cât şi pe receptorii ß-2):
- fără activitate intrinsecă:
* Propranolol (Inderal®);
* Timolol;
* Sotalol;
* Bupranolol;
- cu activitate intrinsecă:
* Oxprenolol;
* Alprenolol;

Scanned with OKEN Scanner

* Pindolol;

- selective ß-1:

- fără activitate intrinsecă:

* Metoprolol;
* Atenolol;

- cu activitate intrinsecă:

* Practolol.

3.3. Blocant α_1 postsinaptic şi stimulant α_2 presinaptic:

* Urapidil.

III. Vasodilatatoare

1. Vasodilatatoare directe (scad mai puternic HTA decât primele 2 clase):

* Hidralazina;
* Dihidralazina;
* Minoxidil;
* Diazoxid.

2. Blocanţi ai canalelor de calciu:

* Nifedipina (Adalat®, Corynfar®);
* Verapamil (are acţiune mai ales pe canalele de calciu de la nivelul cordului, deci este mai eficient în tratamentul anginei pectorale);
* Diltiazem.

IV. Inhibitori ai producţiei sau activităţii angiotensinei (scad rezistenţa periferică vasculară şi, potenţial, volumul de sânge):

1. Inhibitor competitiv al angiotensinei II: Saralasin (Sarenin®), are următoarele efecte farmacodinamice:

- blochează efectele presoare şi efectele eliberării aldosteronului, determinate de angiotensina II şi scad TA la persoanele cu nivele crescute ale reninei plasmatice;

- are şi o foarte mică activitate agonistă, care face totuşi, ca în injecţia rapidă sau la persoane cu valori mari circulatorii ale angiotensinei II, să determine creşterea şi nu scăderea TA.

2. Inhibitori de convertază:

* Captopril (Captoten®) se administrează 25 mg x 2-3/zi, cu 1-2 ore înainte de masă. Doza se scade la jumătate la pacienţii cu insuficienţă renală.

Scanned with OKEN Scanner

* Enalapril (Vasotec®): se administrează oral sau parenteral;
* Fosinopril (Monopril®);
* Lisinopril (Prinivil®);
* Ramipril (Altace®).

Pentru tratamentul HTA cu valori mici şi mijlocii se foloseşte foarte frecvent asocierea vasodilatator direct (Dihidralazina) + ß-blocant + diuretic tiazidic. Această asociere prezintă următoarele dezavantaje:

- accelerează evoluţia HTA;
- produce dislipidemie;
- agravează diabetul zaharat şi guta (dacă aceasta coexistă cu HTA).

Tratamentul HTA nu scade incidenţa infarctului de miocard.

În HTA provocată de feocromocitom (tumori secretoare de catecholamine), sindromul Cushing, se intervine chirurgical.

Terapia HTA trebuie să ţină seama de forma clinică şi de reactivitatea individuală a bolnavului. Medicul trebuie să găsească o formulă de tratament care să nu provoace bolnavului mai multe dezavantaje, decât îi provoacă boala netratată.

Tratamentul manifestărilor acute (severe) ale HTA, în care viaţa bolnavului este în iminent pericol, impune utilizarea unor antihipertensive puternice, cum ar fi: Diazoxidul, Nitroprusiatul (ale carui efecte se manifestă în 2 minute de la începutul perfuziei), sau Camsilatul de Trimetaphan. Aceleaşi indicaţii prezintă: Labetalolul, Haloperidolul, diureticele cu efect rapid (Furosemid). Unii autori propun tratamentul urgenţelor în HTA cu inhibitori de canale de calciu sau inhibitori de convertază (Enalapril, pe cale parenterală).

Până în ultimii ani, se aplica tratamentul în trepte al HTA. Conform acestei scheme, se parcurgeau următoarele trepte ale tratamentului HTA:

I. Dieta:

- dieta cu restrictie de sodiu;
- combaterea obezitatii;
- exercitiu fizic.

Scanned with OKEN Scanner

II. Tratament cu diuretice:

1. Thiazide, Ftalimidine, Indapamide;
2. Bumetanide, Acid etacrinic, Furosemid;
3. Antagonist de Aldosteron (Spironolactona), Triamteren, Amiloride.

III. Simpaticolitice:

1. ß-blocante, α-ß-blocante;
2. Neurosimpaticolitice centrale;
3. Simpaticolitice cu acţiune pe neuronul simpatic postganglionar;
4. α_1-blocante (Prazosin).

IV. Vasodilatatoare directe:

* Hidralazina;
* Minoxidil.

V. Inhibitori ai sistemului renina-angiotensina:

* Captopril;
* Enalapril;
* Saralasin.

VI. Blocanţi ai canalelor de calciu.

Concepţia modernă, în tratamentul HTA constă în testări ale diferitelor forme de terapie în HTA, renunţându-se la introducerea medicamentelor antihipertensive în etape, după o schemă rigidă. Se fac 1-5 încercări, până la stabilirea unei terapii eficiente, cu cât mai puţine dezavantaje pentru pacient.

Detalii privind farmacocinetica şi farmacodinamia medicamentelor folosite în terapia antihipertensivă sunt prezentate în capitolele corespunzătoare.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL INFARCTULUI DE MIOCARD

I. Infarctul de miocard necomplicat

1. Analgezia

După infarctul miocardic (I.M.) pacienţii prezintă în mod obişnuit o durere severă, deci unul dintre obiectivele cele mai importante îl constituie ameliorarea durerii.

Morfina este un analgezic foarte eficient pentru durerea asociată I.M. Totuşi, ea poate scădea constricţia arteriolară şi venoasă mediată pe cale simpatică. Staza venoasă rezultată poate produce o scădere a forţei de contracţie şi a tensiunii arteriale (TA). Acest aspect trebuie cunoscut, fără ca el să determine o contraindicaţie a morfinei în terapia I.M.

Hipotensiunea asociată cu staza venoasă, în mod obişnuit, răspunde prompt la o ridicare a membrelor inferioare, dar la unii pacienţi este necesară creşterea volumului sangvin prin perfuzie i.v. cu soluţie cloruro-sodică. Pacientul poate prezenta tranzitoriu disforie şi vomă, dar aceste fenomene sunt rapid înlocuite de "starea de bine" prin ameliorarea durerii.

Morfina are de asemenea un efect vagotonic şi poate determina bradicardie sau bloc atrio-ventricular de diferite grade, în special la pacienţii cu I.M. posterior.

Aceste efecte secundare ale Morfinei pot fi înlăturate prin administrarea de Atropină 0,4 mg, i.v..

Morfina este administrată prin injectare i.v. la fiecare 5 minute (2-4 mg/injecţie).

În locul morfinei pot fi utilizate:

- Meperidina hidroclorică , sau
- Hidromorfonul hidrocloric.

Înainte de administrarea morfinei, se poate administra Nitroglicerină sublingual. Dacă nu apare hipotensiunea arterială, se pot administra 0,3 mg de 3 ori/zi, la intervale de 5 minute între doze. În plus, această formă de terapie, dacă nu este contraindicată, scade necesarul în oxigen al miocardului (prin scăderea presarcinii) şi creşte aprovizionarea cu oxigen a miocardului (prin dilatarea

Scanned with OKEN Scanner

vaselor din jurul coronarelor zonei infarctizate sau a vaselor colaterale).

Totuşi, terapia cu nitraţi poate fi folosită la pacienţi cu TA cu valoare sistolică scăzută (mai mică de 100 mmHg). Trebuie să se cunoască potenţialul reacţiilor idiosincratice la nitraţi (constând în hipotensiune arterială marcată şi bradicardie). Această stare se întâlneşte mai frecvent la pacienţii cu I.M. inferior şi poate fi reversibilă prin administrarea i.v. rapidă de Atropină.

Pentru controlul durerii in I.M. se pot folosi de asemenea ß-blocante cu administrare i.v. Aceste medicamente controleaza în mod eficient durerea, probabil prin scăderea ischemiei, consecutivă scăderii cerinţei în oxigen a miocardului. Există date care afirmă că, utilizarea i.v. a ß-blocantelor, scade mortalitatea în I.M., mai ales la pacienţii cu risc înalt. Pot fi utilizate doze similare cu cele folosite pentru tratamentul stărilor hiperdinamice.

În I.M. acut, se pot utiliza, de asemanea, glucocorticosteroizi şi antiinflamatoare nesteroidice (cu excepţia Acidului acetilsalicilic). Ele pot influenţa nefavorabil vindecarea I.M., cresc riscul rupturii miocardice şi pot produce o zonă cicatricială întinsă. În plus, ele pot creşte rezistenţa vasculară coronară, prin aceasta, reducând potenţialul de irigaţie al miocardului ischemic.

2. Oxigenoterapia

Calea de administrare a oxigenului este cea nazală. Se foloseşte în prima zi sau în primele două zile după infarct.

Dezavantajele (creşterea rezistenţei vasculare sistemice şi scăderea forţei cardiace) nu contraindică oxigenoterapia, avantajele folosirii ei fiind mult mai mari.

3. Activitatea pacientului

Se propune o scădere a activităţii fizice a pacientului timp de 6-8 săptămâni şi nu o imobilizare completă la pat.

În primele 2 zile ale I.M. pacienţii sunt monitorizaţi EKG. Se indică introducerea unui cateter i.v., fixat ferm, prin care se perfuzează lent soluţie de glucoză izotonă şi heparină. În absenţa ischemiei cronice şi/sau a altor complicaţii, în timpul primelor 2-3 zile, pacientul va sta în pat, în cea mai mare parte a zilei, cu una sau două perioade de 15-20 minute într-un scaun. Pacientul poate sta în-

Scanned with OKEN Scanner

tr-o poziţie comodă şi poate să facă baie sau poate mânca neasistat. Privilegiul unei poziţii comode este acordat pacienţilor cu o hemodinamică stabilă şi cu un ritm cardiac stabil în prima zi. Patul trebuie să fie prevăzut cu o "margine" pe care pacienţii să o împingă cu ambele picioare, în mod regulat, pentru a preveni staza venoasă şi tromboembolia şi pentru a menţine tonusul musculaturii picioarelor. În timpul celor 30 minute, apoi 60 minute (în a 4-a zi), când pacientul stă în scaun, i se măsoară TA, deoarece valorile TA posturale reprezintă o problemă în momentul mobilizării.

Mobilizarea gradată începe între a 3-a şi a 5-a zi după I.M., la pacienţii care nu au prezentat complicaţii. Programul unei "reabilitări" cardiace începe în spital şi se termină după externare. Durata totală a spitalizării este de 6-11 zile în cazurile necomplicate şi de 2 săptămâni pentru pacienţii cu undă Q.

Există pacienţi cu risc înalt, care prezintă angina, modificări de segment ST, hipotensiune arterială sau activitate ectopică ventriculară periculoasă, în timpul sau imediat după efortul fizic. Aceşti pacienţi necesită o atenţie specială, şi terapii cu:

- antiaritmice;
- ß-blocante adrenergice;
- nitraţi cu perioadă lungă de acţiune şi/sau
- blocanţi de canale de calciu, în cazul unei ischemii evidente.

Convalescenţa I.M. se petrece acasă.

Între 2-6 săptămâni, pacienţii îşi cresc treptat activitatea. Repausul la pat este de 8-10 ore, în fiecare noapte. Activitatea sexuală trebuie redusă în această perioadă. Intre a 6-a şi a 8-a săptămână, activitatea fizică este reglată în funcţie de toleranţa pacientului. Cei mai mulţi pacienţi îşi pot relua munca după 12 săptămâni sau chiar mai devreme.

4. Dieta presupune:

- în primele 4-5 zile: dietă săracă în calorii, divizată în multiple prânzuri mici; dacă este prezentă o insuficienţă cardiacă, se recomandă restricţie de sodiu;
- dacă apare constipaţia, este rezonabil să se administreze cantităţi medii sau chiar mici de alimente;

Scanned with OKEN Scanner

- se recomandă alimente bogate în potasiu la cei care primesc diuretice;

- în a 2-a săptămână se creşte cantitatea de alimente.

În tot timpul bolii şi în convalescenţă, se recomandă o dietă cu restricţie de calorii, colesterol şi grăsimi saturate, precum şi oprirea fumatului.

5. Terapia tulburărilor de tranzit intestinal

Menţinerea la pat timp de 3-5 zile şi efectele narcoticelor utilizate pentru ameliorarea durerii conduc adesea la constipaţie. O poziţie comodă, o dietă cu volum mare şi obişnuinţa utilizării unui taburet moale şi, de asemenea, administrarea de **Dioctil-sulfosuccinat de sodiu**, 200 mg/zi, sunt recomandate cu insistenţă. Dacă pacientul se constipă, în ciuda acestor măsuri, poate fi utilizat un laxativ. Se indică un examen rectal blând.

6. Sedarea:

La cei mai mulţi pacienţi este necesară sedarea cu ajutorul tranchilizantelor, în timpul spitalizării, pentru a rezista la perioada de inactivitate impusă. În mod obişnuit, sunt eficiente: **Diazepam** 5 mg, **Oxazepam** 15-30 mg, sau **Lorazepam** 0,5-2 mg de 3-4 ori pe zi. O doză în plus la aceste administrări, se indică, uneori, noaptea, pentru a asigura somnul. Pentru a induce somnul se poate, de asemenea, utiliza **Temazepam**, 15-30 mg.

7. Anticoagulante, antiagregante plachetare şi fibrinolitice

Introducerea anticoagulantelor în tratamentul de rutină al I.M. a fost foarte controversată. Utilizarea unei astfel de terapii pentru a întârzia procesul ocluziei coronarelor în timpul fazelor iniţiale ale bolii prezintă un interes mereu reânnoit, ca urmare a recunoaşterii faptului că tromboza joacă un rol important în patogeneza infarctului miocardic acut.

Date recente în legătură cu rezultatele obţinute prin utilizarea aspirinei şi/sau agenţilor trombolitici a condus la o creştere a consensului privind regimurile de tratament potrivite.

Scanned with OKEN Scanner

În timpul terapiei trombolitice există destule complicaţii, mulţi pacienţi, aflându-se, în momentul debutului I.M. acut, sub terapie cu Acid acetilsalicilic (160-325 mg/zi).

Pacienţilor care necesită terapie anticoagulantă, li se administrează iniţial 5000 U **Heparină**, pe cale i.v., apoi se continuă cu o perfuzie i.v. constantă, începând cu 1000 U/oră, doză ajustată ulterior în funcţie de timpul parţial de tromboplastină (PTT), care trebuie menţinut între valorile 1,5-2. Pacienţii care nu se află sub terapie trombolitică ar trebui, în general, să primească şi **Acid acetilsalicilic** (antiagregant plachetar). Această strategie se pare că poate preveni la unii pacienţi, cu angină pectorală instabilă, progresia spre I.M.. De asemenea, în spital, mortalitatea este mai scăzută la pacienţii care au primit Acid acetilsalicilic în momentul instalării I.M.. În plus, pentru a preveni trombozele venoase, la pacienţii nesupuşi unei terapii trombolitice, pot fi utilizate, doze mici s.c., de Heparină (5000 U la 8 sau 12 ore).

Anticoagulantele orale se indică după ce pacientul nu se mai află în secţia de terapie intensivă în caz de I.M. cu insuficienţă cardiacă congestivă care persistă mai mult de 3-4 zile sau în caz de I.M. anterior întins, la care este crescut riscul dezvoltării unei tromboze ventriculare stângi.

Embolia arterială determină uneori complicaţii majore cum ar fi, hemiparezele (când este implicată circulaţia cerebrală) sau dacă circulaţia renală este compromisă. Incidenţa scăzută a acestor complicaţii contrastează cu severitatea lor. Ele constituie motivele de primă linie care impun utilizarea anticoagulantelor ca medicaţie profilactică împotriva emboliei arteriale în I.M.. Când prezenţa trombusului a fost demonstrată (echografic au prin alte metode) se face terapia profilactică cu anticoagulante (dacă nu există contraindicaţii). Durata terapiei anticoagulante este de aproximativ 3-6 luni.

Unii autori indică la debutul I.M. terapia cu un fibrinolitic: **Streptokinaza**, pentru fibrinoliza cheagului (este activă în faza precoce, până la 6 ore, de la debutul IM). Poate antrena, dar foarte rar, unele accidente, cum este mobilizarea trombusului, cu embolie. Doze mari pot perturba procesul coagulării.

Scanned with OKEN Scanner

8. ß-blocante adrenergice

Se recomandă utilizarea cronică de rutină a ß-blocantelor adrenergice, după un I.M., timp de aproximativ 2 ani. Prezintă contraindicaţii pacienţii cu I.M., care mai suferă şi de alte afecţiuni, cum ar fi:

- insuficienţă cardiacă cronică;
- bloc a-v;
- hipotensiune ortostatică;
- funcţia ventriculului stâng compromisă, fără insuficienţă cardiacă globală;
- antecedente de astm bronşic.

II. Tratamentul I.M. complicat

Presupune tratamentul complicaţiilor posibile, după cum urmează:

1. Aritmiile necesită tratament cu:
   - Lidocainã i.v. (în sistola ventriculară prematură);
   - Procainamida, Mexiletinul, Chinidina (în cazul unei activităţi ectopice ventriculare persistente);
   - ß-blocante (în cazul unei activităţi ectopice ventriculare şi în aritmiile supraventriculare).
2. Tahicardia ventriculară şi fibrilaţia ventriculară pot apare în primele 24 de ore de la debutul I.M. şi necesită tratament cu:
   - Lidocainã i.v.;
   - ß-blocante;
   - Cardioversia electrică sau defibrilarea.
3. Ritm idioventricular accelerat (tahicardia lentă ventriculară = AIVR) impune tratament cu:
   - Mexiletin şi/sau
   - Atropinã.

Când se asociază infarctului de miocard şi o insuficienţă cardiacă, se face tratament cu Digoxin.

5. Bradicardie sinusală necesită tratament cu:
   - Atropinã;
   - Isoproterenol.
6. Tulburările de conducere: impun inserţii de pace maker i.v.

Scanned with OKEN Scanner

7. I.C. persistentă după IM: tratamentul este prezentat în capitolul următor.

TRATAMENTUL INSUFICIENŢEI CARDIACE CRONICE

"Treptele" terapeutice urmărite în tratamentul insuficienţei cardiace cronice (ICC) sunt:

1. reducerea activităţii cordului:
   - limitarea intensităţii eforturilor fizice;
   - scăderea greutăţii corporale;
   - controlul HTA.
2. restricţia de sodiu;
3. restricţia de apă;
4. diuretice;
5. digitalice;
6. vasodilatatoare;
7. alte medicamente inotrop pozitive.

(Notă: Unii clinicieni utilizează inhibitori ai convertazei înaintea digitalicelor.)

1. Reducerea lucrului mecanic al cordului este de un mare folos terapeutic în cele mai multe cazuri. Se poate realiza prin reducerea eforturilor fizice în activitatea pacientului, slăbire şi, mai ales, prin controlul HTA.

2. Restricţia de sodiu este următorul "pas" important în tratament, la care trebuie să se apeleze, înainte de a folosi diureticele (chiar pe cele cu acţiune mai blândă).

3. Restricţia de apă este foarte rar necesară.

4. **Terapia medicamentoasă** poate începe cu diuretice tiazidice (înainte ca evoluţia afecţiunii să necesite agenţi terapeutici cu acţiune mai puternică). Furosemidul şi Acidul etacrinic sunt diuretice foarte eficiente, care trebuie rezervate pacienţilor cu edeme rezistente la alte diuretice. Scăderea sodiului determină secundar scăderea potasiului, ceea ce constituie în mod particular un risc, dacă pacientul urmează tratament cu digitalice. Deci, electroliţii serici vor fi controlaţi periodic la pacienţii astfel trataţi. Hipokaliemia poate fi tratată prin suplimentarea cu potasiu sau prin folosirea diureticelor economisitoare de potasiu.

5. Când trebuie să folosim un medicament inotrop pozitiv în tratamentul ICC, în mod obişnuit se alege un **glicozid cardiac**.

Trebuie subliniat, pe de altă parte, faptul că digitalicele sunt agenţi terapeutici cu potenţial toxic foarte mare şi numai circa 50% dintre pacienţii cu ritm sinusal normal (în mod obişnuit aceia care au disfuncţie sistolică diagnosticată) prezintă o ameliorare evidentă a insuficienţei cardiace congestive.

Rezultate mai bune se obţin la pacienţi cu fibrilaţie atrială.

Dacă s-a luat decizia de a utiliza un glicozid cardiac tonic, **Digoxinul** este unul dintre cei aleşi, în cea mai mare parte a cazurilor.

Când simptomele sunt mai atenuate, digitalizarea se face lent. Dacă simptomele prezintă o severitate moderată, poate fi utilizată metoda orală rapidă, dar pacientul va fi examinat din punct de vedere al ritmului cardiac, înainte de fiecare doză, cu deosebită atenţie. Se va face o EKG, dacă există dubii în legătură cu natura ritmului cardiac, înainte de iniţierea terapiei, sau în legătură cu modificările care apar în timpul digitalizării. Digitalizarea i.v. este rar necesară în ICC. Se utilizează numai la pacienţii spitalizaţi, care se monitorizează.

Determinarea nivelului optim al efectului digitalicelor poate fi dificilă. La pacienţii cu fibrilaţie atrială, reducerea frecvenţei atriale este cea mai bună formă de măsurare a efectului glicozidului. La pacienţii cu ritm sinusal normal, ameliorarea simptomelor şi scăderea dimensiunilor cordului, a frecvenţei cardiace în timpul efortului, a presiunii venoase sau a edemelor, pot avea semnificaţia

Scanned with OKEN Scanner

unor nivele optime ale medicamentului în miocard. Din fericire, efectele toxice pot apare înainte şi după detectarea nivelului maxim terapeutic.

Dacă este folosită digitalizarea lentă, simpla omisiune a unei doze şi înjumătăţirea dozei utilizate, va duce adesea pacientul la "îngustarea" limitei între concentraţiile suboptimale şi toxice.

Măsurarea nivelelor plasmatice ale digitalicelor este utilizată la pacienţii neobişnuit de rezistenţi sau sensibili la acţiunea digitalicelor. În prezent, aceste determinări se pot face cu uşurinţă pentru Digoxin.

6. Dacă toate medicamentele de mai sus sunt insuficiente pentru a asigura compensarea cardio-vasculară, pot fi folosite, ca situaţie extremă, medicamente vasodilatatoare. O clasificare obişnuită împarte medicamentele vasodilatatoare în:

1. arteriolodilatatoare selective:
* Hidralazină;
* Minoxidil;
2. arteriolo- şi venodilatatoare neselective:
* Captopril;
* Enalapril;
* Lisinopril;
* Trimazosin;.
3. Venodilatatoare selective:
* Nitraţii.

Alegerea agentului terapeutic eficient trebuie să se bazeze pe semnele şi simptomele pacientului şi pe măsurătorile hemodinamice.

Astfel, la pacienţii cu hipertensiune arterială cu valori crescute ale sistolei şi diastolei, la care principalul simptom este dispneea, se preferă venodilatatoarele pentru scăderea valorilor presionale ale sistolei şi diastolei şi ameliorarea simptomelor congestiei pulmonare. La pacienţii la care oboseala datorată scăderii forţei ventriculului stâng este simptomul de bază, un medicament arteriolodilatator poate fi util în creşterea iniţială (de debut) a forţei cardiace.

Scanned with OKEN Scanner

La cei mai mulţi pacienţi cu ICC severă, care răspund slab la alte terapii, problema care se pune în mod obişnuit implică atât tensiuni arteriale crescute, cât şi scăderea forţei cardiace. În aceste circumstanţe, este necesară dilatarea atît a arteriolelor cât şi a venelor.

În studii care compară Digoxinul şi Captoprilul ca "primă linie terapeutică" pentru ICC, s-a constatat că ambii agenţi au produs efecte similare (Captopril-Digoxin Multicenter Research Group, 1988). Studii numeroase au comparat Enalaprilul cu placebo sau cu alte vasodilatatoare (SOLVD Investigators, 1991; Cohn şi colab., 1991). Aceste studii sugerează că inhibitorii de convertază sunt superiori atât pentru placebo, cât şi pentru alte vasodilatatoare şi ar putea fi considerate ca agenţi terapeutici de "linia întâi", împreună cu digitalicele şi diureticele, pentru tratamentul ICC.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL AFECŢIUNILOR VENOASE ŞI AL TULBURĂRILOR DE MICROCIRCULAŢIE

Tulburările circulatorii provocate de varice se răsfrâng asupra microcirculaţiei ce debitează în venele varicoase. Tratamentul varicelor se va adresa, într-o mare măsură, mecanismelor fiziopatologice care afectează nutriţia ţesuturilor, la nivelul microcirculaţiei. În funcţie de gradul leziunilor venoase, această terapie este administrată singură sau asociată intervenţiilor chirurgicale clasice, de excizie sau obturare a venelor varicoase.

1. Flavonoizii

Flavonoizii sunt compuşi de origine vegetală, cunoscuţi şi sub numele de Vitamina P sau Rutin. Sunt puţin solubili şi greu resorbabili, ceea ce le limitează eficacitatea.

Scanned with OKEN Scanner

1.1. 3`,4`,7-Tris(ß-hidroxietil)rutosid (Troxevasine®) este un derivat rutosidic de semisinteză, cu acţiune antiinflamatorie. Acţionează asupra capilarelor sanguine. Reduce edemele, ameliorează durerea, scade tulburările trofice şi celelalte manifestări care însoţesc insuficienţa venoasă cronică. Această acţiune asupra peretelui venos (perete care se deteriorează continuu, pe măsura avansării evoluţiei varicelor), permite utilizarea medicamentului în tratamentul insuficienţei venoase cronice şi a complicaţiilor sale.

Indicaţii:

- varice;
- dureri şi edeme consecutive varicelor;
- hemoroizi şi varice ale membrelor inferioare, în timpul sarcinii;
- complicaţii ale sindromului varicos; tromboflebite superficiale, ulcere varicoase şi dermatite varicoase;
- ca medicaţie adjuvantă în cazul scleroterapiei venoase şi a ablaţiei chirurgicale a varicelor;
- hemoroizii şi complicaţiile lor;
- parestezii nocturne şi "crampe" nocturne ale gambelor.

Efecte adverse: rareori, greţuri (la administrarea pe cale orală).

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Se prezintă sub formă de capsule de 0,30 conţinând 3`,4`,7-Tris(ß-hidroxietil)rutosid şi sub formă de gel conţinând un amestec de O-(ß-hidroxietil)-rutosid în proporţie de 2 % (tub cu 40 g)..

Doza iniţială, în administrarea orală, este de 1 capsulă x 2/zi. Tratamentul de întreţinere este de 1 cps/zi, timp de 3-4 săptămâni şi mai mult. Uneori, pentru a obţine efect terapeutic, se administrează doze zilnice mai mari de 600 mg.

1.2. O-(ß-hidroxietil)rutosid (Venoruton®) este un produs de semisinteză, superior produşilor naturali, bine resorbit. Acţionează asupra tulburărilor circulaţiei capilare datorate varicelor. Măreşte rezistenţa capilară, reduce permeabilitatea capilară, determină evacuarea edemelor consecutive bolii varicoase.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii:
- insuficienţa venoasă a membrelor inferioare;
- terapia stadiului prevaricos;
- varicele de sarcină;
- dermatita şi ulcerul varicos;
- tromboflebitele superficiale;
- hemoroizii şi complicaţiile lor;
- maladia Raynaud.

Efecte adverse (cu frecvenţă redusă):
- greţuri;
- ameţeli;
- reacţii alergice.

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Se prezintă sub formă de capsule de 300 mg, soluţie 10% pentru uz oral şi sub formă de soluţie injectabilă cu 500 mg/5 ml, în fiole de 5 ml.

Doze: 1 cps/zi, 2-4 săptămâni sau câte o fiolă la 2 zile (la nevoie zilnic), i.m. sau i.v.

1.3. Tarosin(+) este un preparat care conţine rutosid şi acid ascorbic.

Efecte farmacodinamice:
- creşte rezistenţa şi scade permeabilitatea capilarelor;
- realizează un aport de acid ascorbic şi vitamina P.

Indicaţii:
- fragilitate capilară;
- purpură trombocitopenică (toxică);
- medicament adjuvant pentru prevenirea complicaţiilor hemoragice în HTA şi ateroscleroză;
- hemoragii retiniene;
- retinită diabetică;
- glaucom;
- boala de iradiaţie;

Scanned with OKEN Scanner

- boala Rendu-Osler;
- degerături.

Mod de administrare. Doze.

* **Tarosin**$^{(+)}$ se prezintă sub formă de comprimate conţinând 50 mg acid ascorbic şi 20 mg rutosid. Doze: 1 comprimat x 3(5)/zi (în cure de 20 zile/lună); în cursul hemoragiilor se administrează până la 8 comprimate/zi, în 2 doze parţiale, 8-10 zile.

2. Derivaţi de fructoză

2.1. Tribenosidul (Glyvenol®) este un derivat de fructoză liposolubil, obţinut prin sinteză.

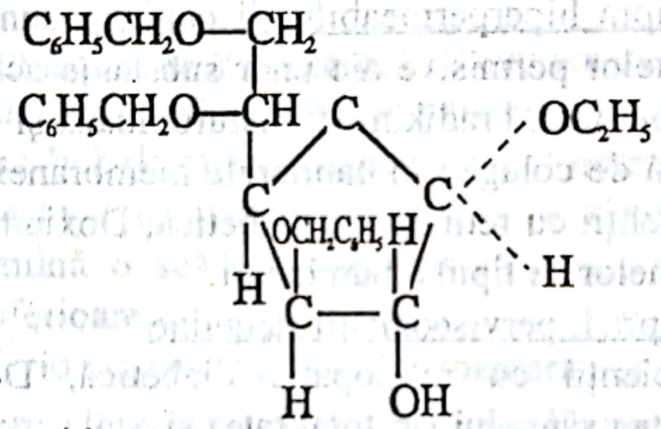


Fig. 108. Tribenosid

Creşte tonusul musculaturii venoase şi inhibă o serie de fenomene generate de staza venoasă cronică şi de hipoxie, cum ar fi: agregarea plachetară, eliberarea de bradikinină şi de alţi factori care cresc permeabilitatea capilarelor şi venulelor, factori care determină inflamaţie şi edem tisular şi perivenos, conducând la flebită şi tromboflebită. Antagonizează efectele histaminei, bradikininei, acetilcholinei, PGE, fără să inhibe efectele adrenalinei şi noradrenalinei. Ca rezultat, se obţine un efect anticongestiv şi antiinflamator, cu ameliorarea irigaţiei şi a nutriţiei tisulare.

Tribenosidul se resoarbe bine după administrarea orală. Se elimină pe cale urinară. Efectele adverse sunt în special digestive şi alergice şi dispar după oprirea tratamentului.

Indicaţii:

- varice;

Scanned with OKEN Scanner

- tulburări trofice secundare varicelor;
- hemoroizi.

Doze: 600-800 mg/zi, divizat în 3-4 doze parţiale, administrat pe cale orală, timp de câteva săptămâni.

3. Dobesilatul de calciu (Doxium®) este un protector vascular, care poate antagoniza cele trei tipuri de efecte, care sunt implicate în tulburările legate de microangiopatia diabetică, şi anume: hiperpermeabilitatea capilară, hipervâscozitatea sanguină şi hiperactivitatea plachetară.

Farmacodinamie:

a. Efectele asupra hiperpermeabilităţii capilare sunt realizate prin inhibarea efectelor permisive ale unor substanţe active, cum ar fi: histamina, serotonina, bradikinina, hialuronidaza şi PG. Inhibă formarea excesivă de colagen în capilarele membranei bazale, la diabetici. La pacienţii cu retinopatie diabetică, Doxium® scade extravazarea proteinelor de tipul albuminelor.

b. Efectele asupra hipervîscozităţii sanguine

La pacienţii cu retinopatie diabetică, Doxium® scade hipervâscozitatea sângelui (în totalitate) şi a plasmei, în particular. Scade nivelul relativ crescut al fibrinogenului plasmatic, reduce nivelele înalte ale globulinelor plasmatice. Doxium® scade proporţia sedimentării eritrocitelor şi scade rigiditatea eritrocitară.

c. Efectele asupra hiperactivităţii plachetare

Pe modele experimentale "in vitro" şi "in vivo", s-a demonstrat că Doxium® reduce agregarea trombin-indusă şi colagen-indusă, dependentă de doză, a plachetelor, crescând nivelul AMPc în plachete şi inhibând eliberarea serotoninei şi a PAF-ului. Doxium® scade nivelele ß-tromboglobulinei şi a TXA_2 (măsurat prin determinarea metabolitului său stabil, TXB_2). La diabetici, Doxium® scade timpul de liză a euglobinei (ELT).

După 3 luni de tratament cu Doxium®, în doze de 1,5 g/zi, la pacienţii cu retinopatie diabetică, se observă o ameliorare semnificativă a parametrilor oftalmologici.

d. Efectele asupra sistemului limfatic

Scanned with OKEN Scanner

Doxium® creşte fluidul şi captarea proteinelor la nivelul capilarelor limfatice diafragmatice, cu scăderea consecutivă a edemelor.

În limfedemele acute, Doxium® reduce edemele la nivelul membrelor inferioare, în proporţie de 43% din cazurile tratate. Medicamentul creşte numărul macrofagelor, scade conţinutul în proteine al interstiţiului şi dilată limfaticele iniţiale, care se găsesc în special la nivelul joncţiunilor.

Doxium®, în doze de 50 mg/kgc, reduce, în proporţie de 70%, edemele prin arsuri, de intensitate medie.

Medicamentul creşte frecvenţa contracţiei vaselor limfatice şi prelungeşte durata acestei contracţii, dependent de doza administrată.

e. Efectele asupra venelor varicoase, Doxium are următoarele efecte farmacodinamice: scade hiperpermeabilitatea capilară şi, consecutiv, acumularea lichidelor în compartimentul extravascular; pe de altă parte, creşte capacitatea de drenare a sistemului limfatic. Aceasta determină o scădere consecutivă a edemelor la nivelul membrelor inferioare, creşte activitatea "pompei" musculaturii membrelor inferioare, cu o mai bună întoarcere venoasă şi o presiune venoasă corespunzătoare. Doxium® ameliorează perfuzia sanguină locală şi creşte irigaţia tisulară.

Indicaţii:

- microangiopatii diabetice (retinopatii şi glomeruloscleroze, sindrom Kimmelstiel-Wilson);
- insuficienţe venoase cu tulburări ale microcirculaţiei (vene varicoase, hemoroizi).

Preparate. Mod de administrare. Doze.

Se prezintă sub formă de tablete, conţinând 250 mg Dobesilat de calciu (Dihidroxi-2,5-benzensulfonat de calciu) sau capsule conţinând 500 mg Dobesilat de calciu, pentru administrare orală.

În microangiopatii, se începe cu doza de 1,5-2 g/zi, în funcţie de gravitatea afecţiunii. Tratamentul de întreţinere este de 1 g/zi.
În insuficienţa venoasă, în general, doza este de 1 g/zi, timp de 3 săptămâni.

Scanned with OKEN Scanner

Nu sunt descrise contraindicaţii. Se constată o bună toleranţă a medicamentului în timpul tratamentului de lungă durată.

4. Derivaţii xantinici, de tipul Pentoxifilinei, sunt prezentaţi în capitolul "Substanţe cu acţiune asupra musculaturii netede".

Scanned with OKEN Scanner

Casa Editorială **MOLDOVA**
B-dul Copou nr. 3, Iaşi — 6600
tel. 032/112132 fax: 032/113029

Corector: ing. *Dănuț Lupuşoru*

Grafică şi tehnoredactare computerizate:
Sergiu Corunga
Mihail-Alexandru Popa

Format 61x86/16; Coli tipo:
vol. I - 24,75; vol. II - 20,5; vol. III - 21
Bun de tipar: 08.05.1994; Apărut: mai 1994

Tipar executat la Tipografia **MOLDOVA**
sub comanda nr. 130 / 1994

Scanned with OKEN Scanner

Scrierea unui manual de farmacologie este deosebit de grea şi numai excepţional, în occident, se mai întâmplă ca o asemenea lucrare să fie realizată de un singur autor.

Volumul cunoştinţelor, ordonarea materialului în cadrul fiecărui capitol sunt asemănătoare celor adoptate de cele mai bune manuale aflate în prezent pe piaţa internaţională a cărţii medicale.

Aflând că "doamna lor" ar dori să publice un manual de farmacologie şi că este în căutarea mijloacelor de a-l publica la un preţ cât mai accesibil studenţilor, unii dintre foştii studenţi şi studente ale doamnei dr. Elena Cătălina Lupuşoru s-au oferit spontan să lucreze voluntar, în timpul liber, la editarea lucrării.

Îşi va atinge această carte scopul? Judecând după maxima lui Ghandi, va trebui să-l atingă. Iar dacă încerc să evaluez valoarea grupului de studenţi, mă simt îndreptăţit să cred mai departe în viitorul ţării mele.

Iaşi, martie 1994

Prof. Dr. ***SAVA DUMITRESCU***
Membru titular al Academiei de Ştiinţe Medicale

ISBN: 973-9146-60-0
973-9146-61-9 (vol. I)
973-9146-62-7 (vol. II)
973-9146-63-5 (vol. III)

Scanned with OKEN Scanner